

# Reference (5)

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-192591

(P2003-192591A)

(43) 公開日 平成15年7月9日(2003.7.9)

|                           |      |                |             |
|---------------------------|------|----------------|-------------|
| (51) Int.Cl. <sup>7</sup> | 識別記号 | F I            | テーマコード*(参考) |
| A 6 1 K 31/426            |      | A 6 1 K 31/426 | 4 C 0 3 3   |
| 31/427                    |      | 31/427         | 4 C 0 6 3   |
| 31/4439                   |      | 31/4439        | 4 C 0 8 6   |
| 31/4725                   |      | 31/4725        |             |
| 31/498                    |      | 31/498         |             |

審査請求 未請求 請求項の数23 O.L (全 72 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-396157(P2001-396157)

(71) 出願人 000183370

住友製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

(22) 出願日 平成13年12月27日(2001.12.27)

(72) 発明者 藤原 篤雄

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住  
友製薬株式会社内

(72) 発明者 藤田 一司

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住  
友製薬株式会社内

(74) 代理人 100121588

弁理士 五十部 橙

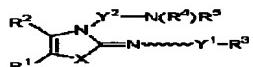
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5員環化合物からなる医薬

(57) 【要約】

【目的】好酸球、リンパ球等の白血球の浸潤を阻害し、各種炎症の治療に有用な薬剤を提供する。

【解決手段】式:

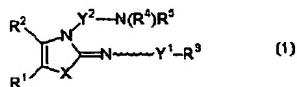


[Xは、酸素原子または硫黄原子を表す。R<sup>1</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル等を表す。R<sup>2</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール等を表す。Y<sup>1</sup>は、単結合、置換もしくは非置換アルキレン、-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-等を表す。波線は、(E)または(Z)配位を意味する。R<sup>3</sup>は、置換もしくは非置換アリール等を表す。Y<sup>2</sup>は、置換もしくは非置換アルキレン等を表す。R<sup>4</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換アルカノイル、置換もしくは非置換アルキル等を表す。R<sup>5</sup>は、水素原子等を表す]で示される5員環化合物もしくはその塩の医薬。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 式 (1)

【化1】



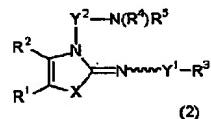
[Xは、酸素原子または硫黄原子を表す。R<sup>1</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロ環基を表す。R<sup>2</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロ環基、または-CO(N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>)を表す。R<sup>6</sup>は、水素原子または置換もしくは非置換アルキルを表す。R<sup>7</sup>は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基、または置換もしくは非置換アルキルを表す。または、-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>が環状イミノ基を表してもよい。Y<sup>1</sup>は、単結合、置換もしくは非置換アルキレン、-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-C  
ONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-CSNH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、または-COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-を表す。nは0から5の整数を表す。波線は(E)または(Z)配位を意味する。R<sup>3</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基、置換もしくは非置換二環式ヘテロ環基、または置換もしくは非置換シクロアルキルを表す。Y<sup>2</sup>は、置換もしくは非置換アルキレン、またはアルケニレンを表す。R<sup>4</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換アルカノイル、置換もしくは非置換アルキル、-COOR<sup>8</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-COR<sup>10</sup>、-CON(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup>、-CSN(R<sup>13</sup>)R<sup>14</sup>、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基、-C(=NH)N(R<sup>15</sup>)R<sup>16</sup>を表す。R<sup>5</sup>は、水素原子、または置換もしくは非置換アルキルを表す。または、-N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>が環状イミノ基を表してもよい。R<sup>8</sup>は、置換もしくは非置換アルキル、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基を表す。R<sup>9</sup>は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基を表す。R<sup>10</sup>は、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基を表す。R<sup>11</sup>は、水素原子またはアルキルを表す。R<sup>12</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールカルボニル、または置換もしくは非置換単環式ヘテロ環基を表す。または、-N(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup>が環状イミノ基を表してもよい。R<sup>13</sup>は、水素原子またはアルキルを表す。R<sup>14</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アルキルを表す。R<sup>15</sup>は、アリール；アルコキシ、ハロゲン原子またはアミノで置換されたアルキル；アリール；アルコキシ、ハロゲン

ル、または置換もしくは非置換单環式ヘテロ環基を表す。または、-N(R<sup>13</sup>)R<sup>14</sup>が環状イミノ基を表してもよい。R<sup>15</sup>は、水素原子またはアルキルを表す。R<sup>16</sup>は水素原子または置換もしくは非置換アルキルを表す。または、-N(R<sup>15</sup>)R<sup>16</sup>が環状イミノ基を表してもよい]で表される5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項2】 Y<sup>1</sup>が単結合である場合には、-N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>がアミノ、ジアルキルアミノおよびアセチルアミノではない請求項1記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

## 【請求項3】 式 (2)

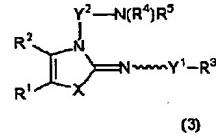
【化2】



20 [Xは、酸素原子または硫黄原子を表す。R<sup>1</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換二環式ヘテロ環基を表す。R<sup>2</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換二環式ヘテロ環基を表す。Y<sup>1</sup>は、単結合、置換もしくは非置換アルキレン、-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、または-SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-を表す(nは0から5の整数を表す)。波線は(E)または(Z)配位を意味す。R<sup>3</sup>は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換単環式5員もしくは6員ヘテロ環基、または置換もしくは非置換二環式ヘテロ環基を表す。Y<sup>2</sup>は、置換もしくは非置換アルキレン、またはアルケニレンを表す。R<sup>4</sup>は、水素原子、アルカノイル、アロイル、置換もしくは非置換アルキル、アルキルカルバモイル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アルキルスルホニル、または置換もしくは非置換アリールスルホニルを表す。R<sup>5</sup>は、水素原子、または置換もしくは非置換アルキルを表す]で表される請求項1記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

## 【請求項4】 式 (3)

【化3】



[Xは、酸素原子または硫黄原子を表す。R<sup>1</sup>は、水素原子；アルキル；水酸基、ハロゲン原子またはアミノで置換されたアルキル；アリール；アルコキシ、ハロゲン

原子で置換されたアルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、アミノ、モノーまたはジー(アルキル)アミノ、環形成異項原子としてさらに酸素原子または窒素原子を含んでいてもよい5員または6員環状イミノ基、ニトロ、アルキル、ハロゲン原子または水酸基で置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルで置換されたアルキル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジ(アルキル)カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、ジ(アルキル)スルファモイル、アリール、およびアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子または水酸基で置換されたアリールからなる群から選ばれる基の1種または2種以上で置換されたアリール；窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む5員もしくは6員ヘテロ環とベンゼン環が縮合した二環式ヘテロ環基；またはアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる基で置換された窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む5員もしくは6員ヘテロ環とベンゼン環が縮合した二環式ヘテロ環基を表す。R<sup>2</sup>は、水素原子；アルキル；水酸基、ハロゲン原子もしくはアミノから選ばれる基で置換されたアルキル；アリール；アルコキシ、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、アミノ、モノーまたはジー(アルキル)アミノ、環形成異項原子としてさらに酸素原子または窒素原子を含んでいてもよい5員または6員環状イミノ、ニトロ、アルキル、ハロゲン原子または水酸基で置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルで置換されたアルキル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジ(アルキル)カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、ジ(アルキル)スルファモイル、アリール、およびアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されたアリールからなる群から選ばれる基の1種または2種以上で置換されたアリール；窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む5員もしくは6員ヘテロ環とベンゼン環が縮合した二環式ヘテロ環基；またはアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる基で置換された窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む5員もしくは6員ヘテロ環とベンゼン環が縮合した二環式ヘテロ環基を表す。Y<sup>2</sup>は、直鎖もしくは分枝鎖C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルキレン；水酸基、アルコキシ、ハロゲン原子、アミノ、およびアルカノイルアミノから選ばれる基で置換された直鎖もしくは分枝鎖C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アルキレン；または直鎖もしくは分枝鎖C<sub>3</sub>～C<sub>5</sub>アルケニレンを表す。R<sup>4</sup>は水素原子；アルカノイル；アロイル；アルキル；水酸基、アルコキシ、ハロゲン原子およびアミノ基から選ばれる基で置換されたアルキル；アルキルカルバモイル；アルコキシカルボニル；アルキルアミノチオカルボニル；アルキルスルホニル；アリールスルホニル；またはアルキルで置換されたアリールスルホニルを表す。R<sup>5</sup>は、水素原子；アルキル；または水酸基、ハロゲン原子およびアミノから選ばれる基で置換されたアルキルを表す]で表される請求項1記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラングを含有する医薬。

【請求項5】Xが硫黄原子である請求項1～4のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラングを含有する医薬。

【請求項6】R<sup>1</sup>が水素原子である請求項1～5のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラングを含有する医薬。

【請求項7】R<sup>2</sup>が、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換の単環もしくは二環式ヘテロ環基、-CON(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>、また

は置換もしくは非置換ヘテロ環基カルボニルである請求項1～6のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項8】  $R^2$  が、置換もしくは非置換アリールである請求項1～6のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項9】  $Y^1$  が、置換もしくは非置換アルキレン、 $-CO(CH_2)_n-$ 、 $-SO_2(CH_2)_n-$ 、 $-CONH(CH_2)_n-$ 、 $-CSNH(CH_2)_n-$ 、または $-COO(CH_2)_n-$ である(1)～(8)のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項10】  $Y^1$  が、単結合、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CONH-$ または $-COO-$ である請求項1～8のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項11】  $Y^1$  が、単結合または $-CO-$ である請求項1～8のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項12】  $R^3$  が、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換单環式ヘテロ環基である請求項1～11のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項13】 波線が(Z)配位を意味する請求項1～12のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項14】  $Y^2$  がエチレンまたはトリメチレンである請求項1～13のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

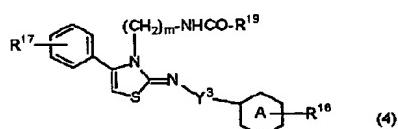
【請求項15】  $R^4$  が、置換もしくは非置換アルカノイル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルキルカルバモイル、置換もしくは非置換アルキルアミノチオカルボニル、または置換もしくは非置換アルコキシカルボニルである請求項1～14のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項16】  $R^4$  が、置換もしくは非置換アルカノイル、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換アルキルカルバモイルである請求項1～14のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項17】  $R^5$  が水素原子である請求項1～15のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項18】 式(4)：

【化4】



[環Aはベンゼン環またはピリジン環を表す。mは2または3を表す。 $Y^3$ は、単結合またはカルボニルを表す。 $R^{17}$ は1または2個あって、ハロゲン原子、 $C_1-C_4$ アルコキシ、トリフルオロメトキシ、モルホリノおよびメチレンジオキシから独立して選択される。 $R^{18}$ は1または2個あって、ハロゲン原子、 $C_1-C_4$ アルコキシ、トリフルオロメトキシおよび水酸基から独立して選択される。 $R^{19}$ は、 $C_1-C_4$ アルキル；水酸基、 $C_1-C_4$ アルコキシ、モノもしくはジ( $C_1-C_4$ アルキル)アミノ、モルホリノもしくはカルボキシで置換された $C_1-C_4$ アルキル； $C_1-C_4$ アルキルアミノ；または水酸基、 $C_1-C_4$ アルコキシ、モノもしくはジ( $C_1-C_4$ アルキル)アミノ、モルホリノもしくはカルボキシで置換された $C_1-C_4$ アルキルアミノを表す]で表される請求項1記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項19】  $Y^3$  が単結合である場合は、 $R^{19}$  がメチルではない請求項18記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項20】 環Aがベンゼン環であり、(i)  $Y^3$  が単結合であり、 $R^{19}$  が $C_1-C_4$ アルキルアミノであるか、または(ii)  $Y^3$  がカルボニルであり、 $R^{19}$  が $C_1-C_4$ アルキルである請求項8記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【請求項21】 白血球浸潤阻害剤である請求項1～20いずれか記載の医薬。

【請求項22】 炎症治療剤である請求項1～20いずれか記載の医薬。

【請求項23】 自己免疫疾患性炎症またはアレルギー性炎症治療剤である請求項1～20いずれか記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術】本発明は新規な5員環化合物またはその塩の医薬用途に関する。さらに詳しくは、本発明は、Lースレオ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-N-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]セリンピロリジンアミドの生体内における特異的結合部位に結合し、好酸球、リンパ球等の白血球の浸潤を阻害し、それによって各種炎症の治療に有効な新規な5員環化合物またはその塩からなる医薬組成物に関する。

## 【0002】

【従来の技術】気管支喘息における呼吸困難の実験モデルとして、アトピー性喘息患者にアレルゲンを吸入させて即時型喘息反応(immediate asthmatic response: I A R)を起こさせる方法がとられている。すなわちアトピー性喘息患者にアレルゲンを吸入させると、約20分後に喘息反応(気管支の収縮)が起こり、2時間ほど後には元の状態に戻る。その後、その即時型喘息反応を起こした患者を観察し続けると、約半数の例で6～10時間後に再び気管支の収縮を起こすことがわかり、遅発型喘息反応(Late asthmatic response : L A R)と名づけられた(Booij-Noord, H. et al., J. Allergy Clin. Immuno 1., 48, 344-354, 1971)。遅発型喘息では、気管支収縮反応が長く持続し、肺の過膨張を伴うが、この反応はステロイド剤によって強く抑制される。このことから、上記アレルゲン誘引による気管支喘息がステロイド依存性、重症の気管支喘息の呼吸困難の臨床モデルとして重要なと認識されている。即時型反応はI g E抗体による肥満細胞活性化の結果として起こるI型アレルギーとして、また、遅発型反応はTリンパ球と好酸球性のアレルギー(好酸球性炎症)であると認識されてきた。これら即時型、遅発型の反応はアレルギー性の鼻炎、皮膚炎でも起こることが明らかとなっている(奥平博一、medicina, 34, 200-203 (1997))。また、気管支喘息患者にアレルゲンで遅発型喘息反応を惹起すると、肺に好酸球の集積がおこることが報告されている(De Monchy, J. G., et al., Am. Rev. Respir. Dis., 131, 373-376 (1985))。多数の気管支喘息患者の血液および喀痰中に好酸球增多が見られること、喘息死した患者の肺組織には著しい数の好酸球の浸潤が認められること、患者の気管支壁および粘液詫の中に好酸球由來の組織傷害性タンパクである major basic protein (M B P) の沈着が認められることなどから、遅発型喘息発作にともなう気道上皮の傷害に好酸球由來の産物が重要な役割を持っているとされている(Filley, W.V., et al., Lancet. 2(828 8), 11-6 (1982))。

【0003】現在、気管支喘息の発症概念が、単なる可逆的な気管支収縮から慢性炎症性疾患と捉えられるようになり、それに伴い治療法も変わってきている。1995年米国 National Heart Lung Blood Institute (N I H / N H L B I)とWHOは、喘息を管理・予防するためのグローバルストラテジー(Global Initiative for Asthma: G I N A)を発表し、それが気管支喘息患者に対処する国際的な治療指針となっている。前述の如く、比較的最近まで、気管支喘息はI g E抗体の関与するI型アレルギー疾患であり、肥満細胞の役割を中心にその発症機序を考え、治療薬の開発が進められてきた。しかし現在は、N I H / N H L B Iの見解にみられるように、気管支喘息は気道の炎症性疾患であると位置づけられ、気管支喘息を“慢性上皮剥離性好酸球浸潤性気管支炎”と

して、好酸球/Tリンパ球を中心とした炎症細胞により形成される気道の炎症と捉えられている(三澤美和、日薬理誌、111, 193-194 (1998))。上記のG I N Aでは、これまでの欧米の治療方針が主に採用されており、第一選択薬として抗炎症剤である吸入ステロイド剤が用いられている。日本でもこのガイドラインに沿って吸入ステロイド剤を喘息治療の基本に捉えられたガイドラインを設定している(牧野莊平監修、日本アレルギー学会、アレルギー疾患治療ガイドライン、p3-65、ライフサイエンスメディカ(1995))。ステロイド剤は、重症の気管支喘息、アトピー性皮膚炎に対する唯一の特効薬として位置づけられているが、強力な作用と同時に、副作用(高血圧、糖尿病、肥満、免疫抑制、白内障、精神障害、皮膚萎縮など)を併せ持つ。吸入ステロイド剤は、このような全身的な副作用を軽減する目的で開発されてきたが、吸入により投与されたステロイド剤が全身に循環していないという証明は困難であり、ステロイド剤固有の副作用への懸念は払拭されていない。最近になって、欧米では吸入ステロイド剤による副作用が報告されており、米国F D Aは、気管支喘息治療用の吸入ステロイド剤およびアレルギー性鼻炎治療用の点鼻ステロイド剤に副作用の危険性に関する警告文書をおり込むように指導している(Konig, P., Allergol. Int., 49, 1-6 (2000))。

【0004】前述の如く、好酸球の病巣部への浸潤は、気管支喘息に限らず、アレルギー性皮膚炎、鼻炎の遅発型反応発症および悪化に大きな役割を演じている。しかし、好酸球の浸潤・活性化を抑制することによって気管支喘息をはじめとするアレルギー疾患を治療する特効薬はステロイド剤しかなく、ステロイド剤に替わりうる副作用の少ない経口投与可能な抗炎症剤が医療現場でのぞまれている。例えば、好酸球性炎症を抑制する薬剤を開発する試みとして、好酸球前駆細胞の増殖・分化、成熟好酸球の生存延長を引き起こすインターロイキン5を中和する抗体(抗I L - 5中和抗体)(Garlisi, C.G., Pulm. Pharmacol. Ther., 12, 81-85 (1999))、好酸球に特異的な接着因子 Very Late Antigen 4 (V L A - 4)の低分子阻害剤(Haworth, D., et al., Br. J. Pharmacol., 126, 17 51-1760 (1999))、好酸球遊走を引き起こす好酸球に特異的なケモカインであるエオタキシンのレセプターであるC C R 3に対する低分子アンタゴニスト(Wells, T. N. C., et al., Inflammation Res., 48, 353-62, (1999))が検討されているが、ステロイド剤にかわるものとはなっていない。

【0005】一方、L-スレオ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-N-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]セリンピロリジンアミドは、好酸球遊走を抑制する作用を有することが知られている(Sugasawa, T. and Morooka, S., Recent Advances in Cellular and Molecular Biology, 3, 223-227, Peeters Press, Leuven, Belgium (1992))、Sugasawa, T. et al., J. Biol. Chem., 2

72, 21244-21252 (1997)、WO 98/26065)。そのレースレオ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-N-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]セリンピロリジンアミドの生体内における特異的結合部位は、レセプター様の膜タンパク質であり、SMB Sタンパク(SMB P)とも呼ばれている(Sugawara, T. et al., J. Biol. Chem., 267, 21244-21252 (1997)、WO 98/26065)。従って、このSMB Sタンパクに結合することによって、好酸球遊走を抑制すれば、喘息等のアレルギー疾患の治療を行うことが可能である。

## 【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、好酸球、リンパ球等の白血球の浸潤を抑制し、各種炎症の治療剤として有効な化合物からなる医薬の提供にある。

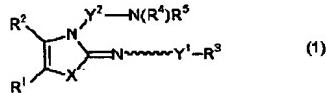
## 【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために、銳意研究を重ねるうちに、ラット肺膜にもSMB Sが発現していることを見出すと共に、この知見とレースレオ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-N-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]セリンピロリジンアミドと<sup>[125]I</sup>ヨードシアノピンドロールが結合する性質(Sugawara, T. et al., J. Biol. Chem., 272, 21244-21252 (1997)、WO 98/26065)があるとの報告とを合わせて、新しい選択性反応発症の抑制テスト方法を構築し、その方法を利用して種々の化合物をスクリーニングすることにより、ある種の5員環化合物がSMB Sと結合し、好酸球、リンパ球等の白血球の浸潤を抑制することを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0008】即ち、本願発明は：

(1) 式(1)

【化5】



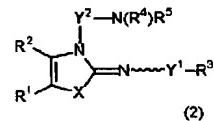
[Xは、酸素原子または硫黄原子を表す。R<sup>1</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロ環基を表す。R<sup>2</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換の単環式もしくは二環式ヘテロ環基、または-COCON(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>を表す。R<sup>6</sup>は、水素原子または置換もしくは非置換アルキルを表す。R<sup>7</sup>は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換单環式ヘテロ環基、または置換もしくは非置換アルキルを表す。または、-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>が環状イミノ基を表してもよい。Y<sup>1</sup>は、単結合、置換もしくは非置換アルキレン、-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-CSNH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、または

-COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-を表す。nは0から5の整数を表す。波線は、(E)または(Z)配位を意味する。R<sup>3</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換单環式ヘテロ環基、置換もしくは非置換二環式ヘテロ環基、または置換もしくは非置換シクロアルキルを表す。Y<sup>2</sup>は、置換もしくは非置換アルキレン、またはアルケニレンを表す。R<sup>4</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換アルカノイル、置換もしくは非置換アルキル、-COOR<sup>8</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-COR<sup>10</sup>、-CON(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup>、-CSN(R<sup>13</sup>)R<sup>14</sup>、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換单環式ヘテロ環基、-C(=NH)N(R<sup>15</sup>)R<sup>16</sup>を表す。R<sup>5</sup>は、水素原子、または置換もしくは非置換アルキルを表す。または、-N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>が環状イミノ基を表してもよい。R<sup>8</sup>は、置換もしくは非置換アルキル、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換单環式ヘテロ環基を表す。R<sup>9</sup>は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換单環式ヘテロ環基を表す。R<sup>10</sup>は、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換单環式ヘテロ環基を表す。R<sup>11</sup>は、水素原子またはアルキルを表す。R<sup>12</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールカルボニル、または置換もしくは非置換单環式ヘテロ環基を表す。または、-N(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup>が環状イミノ基を表してもよい。R<sup>13</sup>は、水素原子またはアルキルを表す。R<sup>14</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールカルボニル、または置換もしくは非置換单環式ヘテロ環基を表す。または、-N(R<sup>13</sup>)R<sup>14</sup>が環状イミノ基を表してもよい。R<sup>15</sup>は、水素原子またはアルキルを表す。R<sup>16</sup>は水素原子または置換もしくは非置換アルキルを表す。または、-N(R<sup>15</sup>)R<sup>16</sup>が環状イミノ基を表してもよい]で表される5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【0009】(2) Y<sup>1</sup>が単結合である場合には、-N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>がアミノ、ジアルキルアミノおよびアセチルアミノではない請求項1記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

(3) 式(2)

【化6】

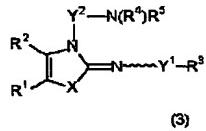


50 [Xは、酸素原子または硫黄原子を表す。R<sup>1</sup>は、水素

原子、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換二環式ヘテロ環基を表す。R<sup>2</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換二環式ヘテロ環基を表す。Y<sup>1</sup>は、単結合、置換もしくは非置換アルキレン、-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、または-SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-を表す(nは0から5の整数を表す)。波線は(E)または(Z)配位を意味す。R<sup>3</sup>は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換单環式5員もしくは6員ヘテロ環基、または置換もしくは非置換二環式ヘテロ環基を表す。Y<sup>2</sup>は、置換もしくは非置換アルキレン、またはアルケニレンを表す。R<sup>4</sup>は、水素原子、アルカノイル、アロイル、置換もしくは非置換アルキル、アルキルカルバモイル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アルキルスルホニル、または置換もしくは非置換アリールスルホニルを表す。R<sup>5</sup>は、水素原子、または置換もしくは非置換アルキルを表す]で表される請求項1記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロダラッジを含有する医薬。

[0010] (4) 式(3)

【化7】



[X]は、酸素原子または硫黄原子を表す。R<sup>1</sup>は、水素原子；アルキル；水酸基、ハロゲン原子またはアミノで置換されたアルキル；アリール；アルコキシ、ハロゲン原子で置換されたアルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、シアノ、アミノ、モノーまたはジー(アルキル)アミノ、環形成異項原子としてさらに酸素原子または窒素原子を含んでいてもよい5員または6員環状イミノ基、ニトロ、アルキル、ハロゲン原子または水酸基で置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルで置換されたアルキル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジ(アルキル)カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、ジ(アルキル)スルファモイル、アリール、およびアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子または水酸基で置換されたアリールからなる群から選ばれる基の1種または2種以上で置換されたアリール；窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む5員もしくは6員ヘテロ環とベンゼン環が縮合した二環式ヘテロ環基；またはアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる基で置換された窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む5員

もしくは6員へテロ環とベンゼン環が縮合した二環式へテロ環基を表す。R<sup>2</sup>は、水素原子；アルキル；水酸基、ハログン原子もしくはアミノから選ばれる基で置換されたアルキル；アリール；アルコキシ、ハログン原子で置換されたアルコキシ、水酸基、ハログン原子、シアノ、アミノ、モノーまたはジー(アルキル)アミノ、環形成異項原子としてさらに酸素原子または窒素原子を含んでいてもよい5員または6員環状イミノ、ニトロ、アルキル、ハログン原子または水酸基で置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルで置換されたアルキル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジ(アルキル)カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、ジ(アルキル)スルファモイル、アリール、およびアルキル、アルコキシ、ハログン原子または水酸基で置換されたアリールからなる群から選ばれる基の1種または2種以上で置換されたアリール；窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む5員もしくは6員へテロ環とベンゼン環と縮合した二環式へテロ環基；またはアルキル、アルコキシ、ハログン原子もしくは水酸基から選ばれる基で置換された窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む5員もしくは6員へテロ環とベンゼン環が縮合した二環式へテロ環基を表す。Y<sup>1</sup>は単結合；直鎖もしくは分枝鎖C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキレン；水酸基、ハログン原子もしくはアミノ基で置換された直鎖もしくは分枝鎖C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキレン；-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-；-SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-を表す(nは0から5の整数を表す)。R<sup>3</sup>は、アリール；アルコキシ、ハログン原子で置換されたアルコキシ、水酸基、ハログン原子、シアノ、アミノ、モノーもしくはジー(アルキル)アミノ、ニトロ、アルキル、ハログン原子もしくは水酸基で置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルで置換されたアルキル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ジ(アルキル)カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、ジ(アルキル)スルファモイル、アリール、およびアルキル、アルコキシ、ハログン原子もしくは水酸基で置換されたアリールからなる群から選ばれる基の1種または2種以上で置換されたアリール；窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む单環式5員もしくは6員へテロ環基；アルキル、アルコキシ、ハログン原子および水酸基から選ばれる基で置換された窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む单環式5員もしくは6員へテロ環基；窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む5員もし

くは6員ヘテロ環とベンゼン環が結合した二環式ヘテロ環基；またはアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる基で置換された窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む5員もしくは6員ヘテロ環とベンゼン環が結合した二環式ヘテロ環基を表す。 $Y^2$ は、直鎖もしくは分枝鎖 $C_2-C_5$ アルキレン；水酸基、アルコキシ、ハロゲン原子、アミノ、およびアルカノイルアミノから選ばれる基で置換された直鎖もしくは分枝鎖 $C_2-C_5$ アルキレン；または直鎖もしくは分枝鎖 $C_3-C_5$ アルケニレンを表す。 $R^4$ は水素原子；アルカノイル；アロイル；アルキル；水酸基、アルコキシ、ハロゲン原子およびアミノ基から選ばれる基で置換されたアルキル；アルキルカルバモイル；アルコキシカルボニル；アルキルアミノチオカルボニル；アルキルスルホニル；アリールスルホニル；またはアルキルで置換されたアリールスルホニルを表す。 $R^5$ は、水素原子；アルキル；または水酸基、ハロゲン原子およびアミノから選ばれる基で置換されたアルキルを表す]で表される請求項1記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラングを含有する医薬。

【0011】(5)  $X$ が硫黄原子である請求項1～4のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラングを含有する医薬。

(6)  $R^1$ が水素原子である請求項1～5のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラングを含有する医薬。

(7)  $R^2$ が、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換の単環もしくは二環式ヘテロ環基、 $-CON(R^6)R^7$ 、または置換もしくは非置換ヘテロ環基カルボニルである請求項1～6のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラングを含有する医薬。

(8)  $R^2$ が、置換もしくは非置換アリールである請求項1～6のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラングを含有する医薬。

【0012】(9)  $Y^1$ が、置換もしくは非置換アルキレン、 $-CO(CH_2)_n-$ 、 $-SO_2(CH_2)_n-$ 、 $-CONH(CH_2)_n-$ 、 $-CSNH(CH_2)_n-$ 、または $-COO(CH_2)_n-$ である(1)～(8)のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラングを含有する医薬。

(10)  $Y^1$ が、単結合、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CONH-$ または $-COO-$ である請求項1～8のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラングを含有する医薬。

(11)  $Y^1$ が、単結合または $-CO-$ である請求項1～8のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学

上許容される塩、またはそれらのプロドラングを含有する医薬。

(12)  $R^3$ が、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換単

環式ヘテロ環基である請求項1～11のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラングを含有する医薬。

(13) 波線が $(Z)$ 配位を意味する請求項1～12のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラングを含有する医薬。

(14)  $Y^2$ がエチレンまたはトリメチレンである請求項1～13のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラングを含有する医薬。

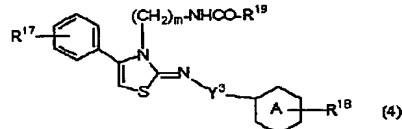
【0013】(15)  $R^4$ が、置換もしくは非置換アルカノイル、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アルキルカルバモイル、置換もしくは非置換アルキルアミノチオカルボニル、または置換もしくは非置換アルコキシカルボニルである請求項1～14のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラングを含有する医薬。

(16)  $R^4$ が、置換もしくは非置換アルカノイル、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換アルキルカルバモイルである請求項1～14のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラングを含有する医薬。

(17)  $R^5$ が水素原子である請求項1～15のいずれか記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラングを含有する医薬。

【0014】(18) 式(4)：

【化8】



[環Aはベンゼン環またはピリジン環を表す。mは2または3を表す。 $Y^3$ は、単結合またはカルボニルを表す。 $R^{17}$ は1または2個あって、ハロゲン原子、 $C_1-C_4$ アルコキシ、トリフルオロメトキシ、モルホリノおよびメチレンジオキシから独立して選択される。 $R^{18}$ は1または2個あって、ハロゲン原子、 $C_1-C_4$ アルコキシ、トリフルオロメトキシおよび水酸基から独立して選択される。 $R^{19}$ は、 $C_1-C_4$ アルキル；水酸基、 $C_1-C_4$ アルコキシ、モノもしくはジ( $C_1-C_4$ アルキル)アミノ、モルホリノもしくはカルボキシで置換された $C_1-C_4$ アルキル； $C_1-C_4$ アルキルアミノ；または水酸基、 $C_1-C_4$ アルコキシ、モノもしくはジ( $C_1-C_4$ アルキル)アミノ、モルホリノもしくはカルボキシで置換された $C_1-C_4$ アルキルアミノ

を表す]で表される請求項1記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

【0015】(19)  $Y^3$  が単結合である場合は、 $R^{19}$  がメチルではない請求項1記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

(20) 環Aがベンゼン環であり、(i)  $Y^3$  が単結合であり、 $R^{19}$  が $C_1 - C_4$  アルキルアミノであるか、または(ii)  $Y^3$  がカルボニルであり、 $R^{19}$  が $C_1 - C_4$  アルキルである請求項8記載の5員環化合物もしくはその薬学上許容される塩、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬。

(21) 白血球浸潤阻害剤からなる医薬。

(22) 炎症治療剤である請求項1～20いずれか記載の医薬。

(23) 自己免疫疾患性炎症またはアレルギー性炎症治療剤である請求項1～20いずれか記載の医薬。

#### 【0016】

【発明の実施の形態】本明細書を通して、各置換基の用語は下記の意味を有する。「アルキル」としては、例えば直鎖または分枝鎖 $C_1 - C_6$  アルキルが挙げられ、具体的には、メチル、エチル、n-ブロピル、2-ブロピル、n-ブチル、2-ブチル、3-メチル-2-ブロピル、1,1-ジメチルエチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等が挙げられる。「置換アルキル」における置換基としては、例えば水酸基、ハロゲン原子、アミノ、モノまたはジ(アルキル)アミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシ、カルバモイル、モノまたはジ(アルキル)カルバモイル、環状イミノ基、アルコキシアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシアルコキシ、アルカノイルオキシ、アリールオキシ、アリール、アリールカルボニルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルオキシ、シクロアルキル、アリールアルコキシ、アリールアルキル(アルキル)アミノ、アリールスルホニル、アルキルスルホニル、カルバモイルアルコキシ、モノまたはジ(アルキル)カルバモイルアルコキシ、アリールスルホニルアミノ、アリールカルバモイルアミノ等が挙げられる(ここで挙げたアルキルは、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシ、ジアルキルアミノ、水酸基で置換されてもよい)。

【0017】ここで挙げられたアリールは、アルキル、アルコキシ、ハロゲン原子、水酸基で置換されてもよい。これらの1つまたは同一もしくは異なる2つ以上から選ばれる。例えば、同一または異なる上記置換基の1～3個、好ましくは1～2個で置換されたアルキルが挙げられる。 $R^4$  における置換アルキルで、特に好ましい置換基としては、水酸基、アルコキシ、モノもしくはジ(アルキル)アミノ、モルホリノ、カルボキシ、アルコキシ

アルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、カルボキシアルコキシ等が挙げられる。「ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されたアルキル」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等ハロゲン原子または水酸基の1～3個で置換された直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$  アルキルが挙げられ、具体的には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、3-フルオロー-1-ブロピル、3-フルオロー-2-ブロピル、4-フルオロー-1-ブチル、4-フルオロー-2-ブチル、3-フルオロメチル-2-ブロピル、1,1-ジ(フルオロメチル)エチル、5-フルオロー-1-ペンチル、6-フルオロー-1-ヘキシル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-1-ブロピル、2,3-ジヒドロキシ-1-ブロピル、4-ヒドロキシ-1-ブチル、5-ヒドロキシ-1-ペンチル、6-ヒドロキシ-1-ヘキシル等が挙げられる。「アルコキシ」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$  アルコキシが挙げられ、具体的には、メトキシ、エトキシ、n-ブロポキシ、2-ブロポキシ、n-ブトキシ、1,1-ジメチルエトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ等が挙げられる。

【0018】「置換アルコキシ」における置換基としては、例えば、置換アルキルにおける置換基が挙げられる。

「ハロゲン置換アルコキシ」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子の1～3個で置換された直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$  アルコキシが挙げられ、具体的には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ブロモメトキシ、2-フルオロエトキシ、3-フルオロブロポキシ、4-フルオロブトキシ等が挙げられる。

「アルキルアミノ」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$  アルキルで置換されたアミノが挙げられ、具体的には、メチルアミノ、エチルアミノ、n-ブロピルアミノ、2-ブロピルアミノ、n-ブチルアミノ、2-ブチルアミノ、1-メチルブロピルアミノ、1,1-ジメチルエチルアミノ、n-ペンチルアミノ、n-ヘキシルアミノ等が挙げられる。「ジアルキルアミノ」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$  アルキル2個で置換されたアミノが挙げられ、具体的には、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジ-n-ブロピルアミノ、ジ-n-ブチルアミノ等が挙げられる。

【0019】「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられ、好ましい例としてフッ素、塩素、臭素が挙げられる。「シクロアルキル」としては、例えば $C_3 - C_8$  シクロアルキルが挙げられ、具体的には、シクロブロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチル等が挙げられる。「置換シクロアルキル」の置換

基としては、例えばアルキル、アルコキシ、水酸基等が挙げられる。「シクロアルキルアルキル」としては、例えばC<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキルで置換された直鎖もしくは分枝鎖C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルが挙げられ、具体的には、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペニチルエチル、シクロヘキシリメチル、シクロヘキシリプロピル等が挙げられる。「アルコキシカルボニル」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルが挙げられ、具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、2-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、2-ブトキシカルボニル、1-メチルプロポキシカルボニル、1,1-ジメチルエトキシカルボニル、n-ペンチルオキシカルボニル、n-ヘキシリオキシカルボニル等が挙げられる。

【0020】「アルカノイル」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖C<sub>1</sub>—C<sub>7</sub>アルカノイルが挙げられ、具体的には、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ビラロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル等が挙げられる。「置換アルカノイル」における置換基としては、例えば、置換アルキルにおける置換基が挙げられ、好ましくは、水酸基、アルコキシ、環状イミノ基、カルボキシ、アルコキシアルコキシ、カルボキシアアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイルオキシ、アリールオキシ、アリール、アリールカルボニルアミノ、アリールアミノ、アミノ、モノまたはジ(アルキル)アミノ、アリールアルキルアミノ、アロイルアミノ、アルカノイルアミノ、アルキルチオ、ハログン原子等が挙げられる。特に好ましい置換基としては、水酸基、アルコキシ、ジアルキルアミノ、モルホリノ、カルボキシ等が挙げられる。これらから任意に選ばれる1～3個の置換基で置換することができ、好ましくは1～2個の置換基で置換することができる。「アルキルカルバモイル」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル置換カルバモイルが挙げられ、具体的には、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、n-ブロピルカルバモイル、2-ブロピルカルバモイル、n-ブチルカルバモイル、2-ブチルカルバモイル、3-メチル-2-ブロピルカルバモイル、1,1-ジメチルエチルカルバモイル、n-ペンチルカルバモイル、n-ヘキシリカルバモイル等が挙げられる。

【0021】「ジアルキルカルバモイル」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル2個で置換されたカルバモイルが挙げられ、具体的には、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、ジ-n-ブロピルカルバモイル、ジ-n-ブチルカルバモイル等が挙げられる。「アルキルチオ」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルチオが挙げられ、具体的には、メチルチオ、エチルチオ、n-ブロピルチオ、2-ブロピルチオ、n-ブチルチ

オ、2-ブチルチオ、1-メチルプロピルチオ、1,1-ジメチルエチルチオ、n-ペンチルチオ、n-ヘキシリチオ等が挙げられる。「アルキルスルフィニル」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルスルフィニルが挙げられ、具体的には、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n-ブロピルスルフィニル、2-ブロピルスルフィニル、n-ブチルスルフィニル、2-ブチルスルフィニル、1-メチルプロピルスルフィニル、1,1-ジメチルエチルスルフィニル、n-ペンチルスルフィニル、n-ヘキシリスルフィニル等が挙げられる。

【0022】「アルキルスルホニル」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルスルホニルが挙げられ、具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-ブロピルスルホニル、2-ブロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、2-ブチルスルホニル、1-メチルプロピルスルホニル、1,1-ジメチルエチルスルホニル、n-ペンチルスルホニル、n-ヘキシリスルホニル等が挙げられる。「アルキルスルファモイル」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルスルファモイルが挙げられ、具体的には、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、n-ブロピルスルファモイル、2-ブロピルスルファモイル、n-ブチルスルファモイル、2-ブチルスルファモイル、1-メチルプロピルスルファモイル、1,1-ジメチルエチルスルファモイル、n-ペンチルスルファモイル、n-ヘキシリスルファモイル等が挙げられる。「ジアルキルスルファモイル」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル2個で置換されたスルファモイルが挙げられ、具体的には、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、エチルメチルスルファモイル、ジ-n-ブロピルスルファモイル、ジ-n-ブチルスルファモイル等が挙げられる。「アルキルアミノチオカルボニル」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル置換アミノチオカルボニルが挙げられ、具体的にはメチルアミノチオカルボニル、エチルアミノチオカルボニル、n-ブロピルアミノチオカルボニル、n-ブチルアミノチオカルボニル、n-ペンチルアミノチオカルボニル、n-ヘキシリアミノチオカルボニル等が挙げられる。

【0023】「アルキレン」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキレンが挙げられ、具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、メチルエチレン、2-メチルトリメチレン、2,2-ジメチルトリメチレン、ヘキサメチレン等が挙げられる。Y<sup>2</sup>における「アルキレン」の好ましい例としては、直鎖もしくは分枝鎖C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>アルキレンが挙げられ、さらに好ましくは、直鎖もしくは分枝鎖C<sub>2</sub>—C<sub>4</sub>アルキレンが挙げられ、特に好ましくは、エチレン、トリメチレンが挙げられる。「置換アルキレ

ン」における置換基としては、例えば水酸基、アルコキシ、ハロゲン原子、アミノ、アルカノイルアミノ等が挙げられ、これらから任意に選ばれる1～3個の置換基で置換することができ、好ましくは1～2個の置換基で置換することができる。具体的な置換アルキレンとしては、2-ヒドロキシトリメチレン等が挙げられる。

【0024】「アルケニレン」としては、例えば直鎖もしくは分枝鎖C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>アルケニレンが挙げられ、具体的にはプロペニレン、ブテニレン、2-ブテニレン、ペンテニレン、2-ペンテニレン、3-ペンテニレン等が挙げられる。「アリール」としては、例えばC<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリールが挙げられ、具体的には、フェニル、ナフチル等が挙げられ、好ましくは、フェニルが挙げられる。「置換アリール」における置換基としては、例えばアルキル、アルコキシ、ハロゲン置換アルコキシ、水酸基、環状イミノ基、単環式ヘテロ環基、ハロゲン原子、カルボキシ、シアノ、アミノ、モノもしくはジ(アルキル)アミノ、ニトロ、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノもしくはジ(アルキル)カルバモイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、アリール、置換基としてアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子および水酸基から選ばれる基で置換されたアリール等が挙げられる。好ましい置換基として、アルキル、アルコキシ、ハロゲン置換アルコキシ、水酸基、環状イミノ基、単環式ヘテロ環基、ハロゲン原子、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されたアルキル、メチレンジオキシ等が挙げられ、特に好ましくは、アルキル、アルコキシ、ハロゲン置換アルコキシ、水酸基、環状イミノ基、ハロゲン原子、メチレンジオキシ等が挙げられる。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>における置換アリールの置換基の好ましい例としては、アルコキシ、ジ(アルキル)アミノ、ハロゲン置換アルコキシ、環状イミノ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されたアルキル、メチレンジオキシ等が挙げられ、特に好ましくは、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、トリフルオロメトキシ、モルホリノ、ハロゲン原子、メチレンジオキシ等が挙げられる。これらの置換基は、同一または異なって例えば1～3個がアリールに置換することができ、好ましくは、1～2個が置換することができる。

【0025】「置換基としてアルキル、アルコキシ、ハロゲン原子もしくは水酸基から選ばれる基で置換されたアリール」としては、例えば、メチル、エチル、n-ブロピル、2-ブロピル、n-ブチル、2-ブチル、1-メチルブロピル、1,1-ジメチルエチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等の直鎖もしくは分枝鎖C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-ブロポキ

シ、n-ブトキシ、1,1-ジメチルエトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ等の直鎖もしくは分枝鎖C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、および水酸基から選ばれる置換基の1種または2種以上、好ましくは同一または異なる1から3個、さらに好ましくは、1から2個で置換されたC<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール(例えばフェニル、ナフチル)が挙げらる。具体的には、4-メチルフェニル、2-メチルフェニル、4-(n-ブロピル)フェニル、4-(2-ブロピル)フェニル、4-(n-ブチル)フェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-(n-ブロポキシ)フェニル、4-(n-ブトキシ)フェニル、4-ブロモフェニル、4-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-ヒドロキシフェニル等が挙げられる。

【0026】「環状イミノ基」としては、例えば、環形成異項原子としてさらに酸素原子または窒素原子を含んでいてもよい5員または6員環状イミノ基等が挙げられ、具体的には、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ等が挙げられる。-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>における環状イミノ基では、環形成異項原子としてさらに酸素原子または窒素原子を含んでいてもよい5員または6員環状イミノ基にベンゼン環が縮環してもよい。そのような環状イミノ基の例として、例えば、ベンゾピペリジノ、ベンゾピロリジニル、ベンゾモルホリノ等が挙げられる。「単環式ヘテロ環基」としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む(但し、酸素原子と硫黄原子が同時に含まれることはない)5員または6員ヘテロ環基が挙げられ、具体的には、チエニル、フリル、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル等の芳香族ヘテロ環基、ジオキソラニル、ピラニル、ジオキサン等の非芳香族ヘテロ環基等が挙げられる。好ましくは、芳香族ヘテロ環基が挙げられ、特に好ましくは、ピリジルが挙げられる。

【0027】「二環式ヘテロ環基」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～3個を含む(但し、酸素原子と硫黄原子とを同時に含むことはない)5または6員ヘテロ環とベンゼン環が結合した複合複素環基が挙げられる。具体的には、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリル、フタラジニル、キノキサリニル等が挙げられる。「置換单環式ヘテロ環基」および「置換二環式ヘテロ環基」における置換基としては、例えば、アルキル、アルコキシ、ハロゲン原子、水酸基等が挙げられる。かかる置換基は、同一または異なって1～3個が単環式ヘテロ

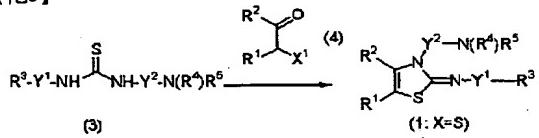
環基に置換することができ、好ましくは1~2個置換することができる。「アロイル」としては、例えばC<sub>7</sub>~C<sub>11</sub>アロイルが挙げられ、具体的には、ベンゾイル、ナフトイル等が挙げられる。「プロドラッグ」とは、生体内で加水分解されて本発明の5員環化合物を再生する化合物を言う。本発明のプロドラッグには、当業者に知られたプロドラッグ化のすべての手法で製造される化合物が含まれる。例えば、本発明の5員環化合物がカルボキシル基またはアミノ基等を有する場合、それらの基を生体内で容易に加水分解されうるエステル基またはアミド基等に誘導した化合物が、プロドラッグに相当する。5員環化合物がカルボキシル基を有している場合は、そのカルボキシル基を、メチル、エチル等のアルキル、メチルオキシメチル、エチルオキシメチル、2-メチルオキシエチル、2-メチルオキシエチルオキシメチル等のアルキルオキシアルキル、ピバロイルオキシメチル、アセチルオキシメチル、シクロヘキシルアセチルオキシメチル、1-メチルシクロヘキシカルボニルオキシメチル等のアシルオキシメチル、エチルオキシカルボニルオキシ-1-エチル等のアルコキシカルボニルアルキル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-1-エチル等のシクロアルキルオキシカルボニルアルキル等に誘導した化合物が挙げられる。5員環化合物がアミノ基を有している場合は、そのアミノ基をアセトアミド等に誘導した化合物が挙げられる。

**【0028】**本発明の式(1)の5員環化合物は薬学上許容される塩にすることができる。薬学上許容される塩としては、酸付加塩および塩基付加塩が挙げられる。酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩等の無機酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、フマール酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基塩、メグルミン塩、トリスヒドロキシメチルアミノメタン塩等の有機塩基塩が挙げられる。本発明に含まれる化合物は、不斉を有する場合または不斉炭素を有する置換基を有する場合があり、光学異性体が存在しうる。本発明には、これらの各異性体の混合物や単離されたものが含まれる。本発明には、5員環化合物またはその薬学上許容される塩の水和物等の溶媒和物も含まれる。本発明の式(1)の5員環化合物は以下の方法およびそれに準じた方法で製造することができる。

#### 【0029】製造方法1

Xが硫黄原子である化合物(1)は、下記方法により製造される。

#### 【化9】

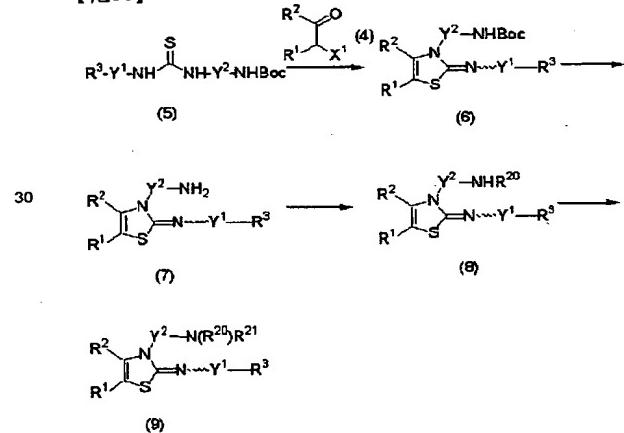


[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は前記と同じ意味を有する。X<sup>1</sup>は塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子を表す]チオウレア化合物(3)とα-ハロケトン化合物(4)を溶媒中、塩基の存在下または非存在下に、反応させることにより、Xが硫黄原子である化合物(1)が得られる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-ブロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機アミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

#### 【0030】製造方法2

Xが硫黄原子である化合物(1)は、下記方法によっても製造される。本製造方法は、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>の導入の際、保護基が必要な場合に有効である。保護基としては、通常よく使われるアミノ基の保護基を使うことができるが、以下では、2-メチル-2-ブロピルオキシカルボニルを用いて説明をする。

#### 【化10】



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>およびX<sup>1</sup>は前記と同じ意味を有する。R<sup>20</sup>は、置換もしくは非置換アルカノイル基、置換もしくは非置換アルキル、-COOR<sup>8</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-COR<sup>10</sup>、-CON(R<sup>11</sup>)R<sup>12</sup>、-CSN(R<sup>13</sup>)R<sup>14</sup>、シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換单環式ヘテロ環基、-C(=NH)N(R<sup>15</sup>)R<sup>16</sup>等を表す。R<sup>21</sup>は、置換または非置換アルキル等を表す。Bocは、2-メチル-2-ブロピルオキシカルボニルを表す。R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>は前記と同じ意味を有する]

#### 【0031】チオウレア化合物(5)とα-ハロケトン化合物

(4)を溶媒中、塩基の存在下または非存在下に、反応させることにより、化合物(6)が得られる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-ブロボノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機アミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。ついで、化合物(6)を酸の存在下、溶媒中、脱保護することによって化合物(7)が得られる。酸としては、例えば、塩酸等の無機酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸が挙げられる。溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒等が挙げられる。反応温度は約0℃から溶媒の沸点の範囲から選択される。

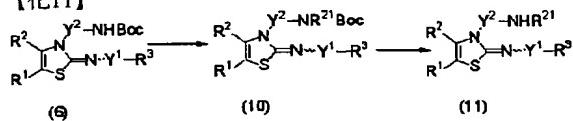
【0032】化合物(7)に、対応するハロゲン化アルキル、エステル、酸クロリド、酸無水物、クロロギ酸エステル、スルホニルクロリド、スルホン酸エステル、イソシアートあるいはイソチオシアート等の化合物を、塩基存在下または非存在下、溶媒中反応させることで、化合物(8)を得ることができる。かかる化合物の具体例としては、例えば、置換もしくは非置換アルカノイルハライド、置換もしくは非置換アロイルハライド、置換もしくは非置換アルキルハライド、アルキルカルバモイルハライド、ハロゲン化ギ酸アルキルエステル、アルキルスルホニルハライド、置換または非置換アリールスルホニルハライド、アルキルカルボン酸無水物、アリールカルボン酸無水物、アルキルカルボン酸アルキルエステル、アリールカルボン酸アルキルエステル、アルキルイソシアート、アルキルイソチオシアート等が挙げられる。溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機アミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。その化合物(8)を、さらに、溶媒中、塩基の存在下に、R<sup>21</sup>-X<sup>2</sup> (R<sup>21</sup>は前記と同義である。X<sup>2</sup>は塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子を表す)で示される化合物と反応させて、化合物(9)が得られる。溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒等が挙げられる。反応温度は約0℃から溶媒の沸点の範囲から選択される。

等が挙げられる。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機アミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられる。反応温度は約0℃から溶媒の沸点の範囲から選択される。化合物(7)および化合物(8)との反応において、カルボン酸を反応試薬として用いることもできる。その場合には、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の縮合剤を使用することができる。

### 【0033】製造方法3

Xが硫黄原子である化合物(1)は、下記方法によっても製造される。

#### 【化11】

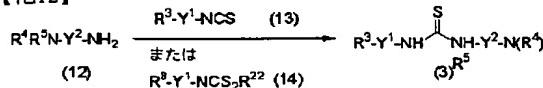


【式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>21</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>およびBocは前記と同義である】

化合物(6)を溶媒中、塩基の存在下に、R<sup>21</sup>-X<sup>2</sup> (R<sup>21</sup>は前記と同義である。X<sup>2</sup>は塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子を表す)で示される化合物と反応させて化合物(10)が得られる。溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

【0034】化合物(10)を、溶媒中、酸の存在下に、脱保護することによって化合物(11)が得られる。酸としては、例えば、塩酸等の無機酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸が挙げられる。溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒等が挙げられる。反応温度は約0℃から溶媒の沸点の範囲から選択される。上記の製造方法1～3において用いられる原料化合物は下記の方法で製造される。

#### 【化12】



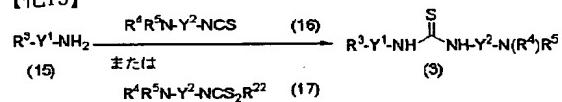
【式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は前記と同義である。R<sup>22</sup>はアルキルを表す】

アミン化合物(12)とイソシアート化合物(13)また

はジチオカルバミド酸エステル(14)とを、溶媒中で、反応させてチオウレア化合物(3)を得ることができる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-ブロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

【0035】

【化13】

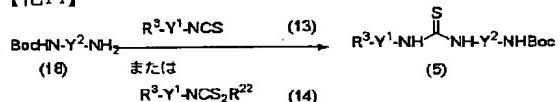


[式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>22</sup>、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は前記と同義である]

アミン化合物(15)とイソシアート化合物(16)またはジチオカルバミド酸エステル(17)とを、溶媒中で反応させてチオウレア化合物(3)を得ることができる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-ブロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。2-メチル-2-ブロピルオキシカルボニル等で保護されたチオウレア化合物(5)は以下の方法で得られる。

【0036】

【化14】

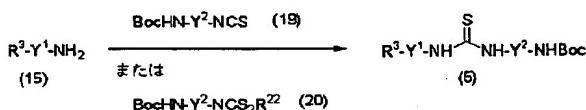


[式中、R<sup>3</sup>、R<sup>22</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>およびBocは前記と同義である]

アミン化合物(18)とイソシアート化合物(13)またはジチオカルバミド酸エステル(14)とを、溶媒中で反応させてチオウレア化合物(5)を得ることができる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-ブロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

【0037】

【化15】



[式中、R<sup>3</sup>、R<sup>22</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>およびBocは前記と同義である]

アミン化合物(15)とイソシアート化合物(19)またはジチオカルバミド酸エステル(20)とを、溶媒中で反応させてチオウレア化合物(5)を得ることができる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-ブロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

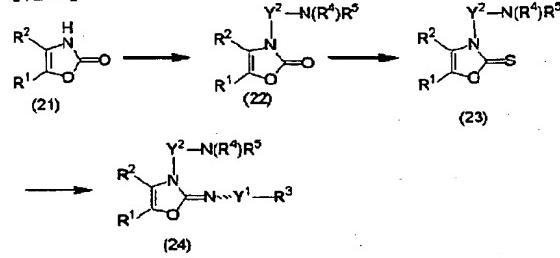
【0038】イソチオシアート化合物(13)、(16)、(19)は市販されているものを入手するか、または対応するアミノ体から、例えば、Synlett. 1997, 773-774、J. Org. Chem., 1997, 62, 4539-4540、あるいはJ. Med. Chem., 1984, 27, 1570-1574の文献に記載されている方法に準じて合成することができる。また、対応するカルボン酸からは、例えば、Synth. Commun. 1997, 27, 751-756、あるいはIndian. J. Chem., 1998, 1153-1156などの文献に記載されている方法に準じて合成することができます。ジチオカルバミド酸エステル化合物(14)、(17)、(20)は市販されているものを入手するか、または対応するアミノ体から、例えばJ. Chem. Soc. 1956, 1644-1649、あるいはSyn. Commun. 1984, 537-546などの文献に記載されている方法に準じて合成することができます。

【0039】 $\alpha$ -ハロケトン化合物(4)は市販されているものを入手するか、または対応するケトン体から、例えばJ. Med. Chem. 1987, 1497-1502、Tetrahedron Lett. 1998, 4987-4990、あるいはActa Chim. Scand. 1986, B 40, 700-702などの文献に記載されている方法に準じて合成することができます。

【0040】製造方法4

Xが酸素原子である化合物(1)は、下記方法により製造される。

【化16】



50 [式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、Y<sup>1</sup>およびY

<sup>2</sup>は前記と同義である]

式(21)の化合物を溶媒中塩基の存在下に、式: R<sup>4</sup>(R<sup>5</sup>)N-Y<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>(R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、Y<sup>2</sup>は前記と同義である。X<sup>3</sup>は塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子を表す)で示される化合物と反応させて、化合物(22)が得られる。溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化金属等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

【0041】化合物(22)を5硫化りん等、硫化試薬と反応させて、化合物(23)が得られる。溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。ついで、化合物(23)を溶媒中、R<sup>3</sup>-Y<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>(R<sup>3</sup>およびY<sup>1</sup>は前記と同義である)で示される化合物と反応させて、化合物(24)が得られる。溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-ブロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。

#### 【0042】製造方法5

Xが硫黄原子である化合物(1)は、下記方法により製造される。

#### 【化17】



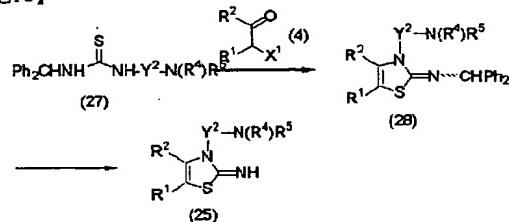
[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびY<sup>2</sup>は前記と同義である。Y<sup>4</sup>は、置換もしくは非置換アルキレン、-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-CSNH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、または-COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-を表す]

イミン化合物(25)に、対応するハロゲン化アルキル、エステル、酸クロリド、酸無水物、クロロギ酸エステル、スルホニルクロリド、スルホン酸エステル、イソシアートまたはイソチオシアート等の化合物を、塩基存在下または非存在下、溶媒中反応させることで、あるいはカルボン酸を反応させることで、化合物(26)を得

ることができる。本反応は、化合物(8)の合成方法と同様にして実施することができる。

#### 【0043】

#### 【化18】



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、Y<sup>2</sup>およびX<sup>1</sup>は前記と同義である]

上記反応では、保護基としてジフェニルメチル基で保護されたチオウレア化合物(27)を用いた化合物(25)の製造方法の例を示す。製造方法1と同様にして、保護されたチオウレア化合物(27)とα-ハロケトン化合物(4)を反応することにより、化合物(28)を得ることができる。化合物(28)の保護基を、溶媒中、酸触媒を作用させて脱保護することで、化合物(25)を得ることができる。酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、メタンスルホン酸等のスルホン酸等が挙げられる。溶媒としては、例えば、エーテル、THF等のエーテル溶媒、メタノール、エタノール、2-ブロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル、THF等のエーテル溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、トルエン等の芳香族溶媒等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲から選択される。上述の反応を実行する際、必要ならば、保護、脱保護の技術を用いることができる。保護、脱保護の技術については、グリーンら(T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", 1991, JOHN WILEY & SONS, INC.)の文献に詳しく記されている。

【0044】また、5員環化合物を形成した後に、官能基を他の官能基に変換することもできる。この変換においては、通常、有機化学において用いられる方法を使用することができる。これら的方法は、例えば、以下の本に記載されている。

「実験化学講座」 19-26巻 (1992年、丸善)

「精密有機合成」 (1983年、南江堂)

Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. 1-9

40 (John Wiley & Sons)

Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 1-9 (1991, Pergamon Press)

Comprehensive Organic Transformations (1989, VCH Publishers)

Survey of Organic Syntheses, Vol. 1-2 (1970, 1977, John Wiley & Sons)

具体的には、エステル基、カルボキシル基、アミド基、水酸基、エーテル基等を相互に変換することができ、ハロゲン原子をアミノ基に、アミノ基をウレア基に、変更することができる。

【0045】本発明の5員環化合物(1)またはそれを製造するための中間体は、通常の方法で精製することができる。また、本発明の5員環化合物(1)またはそれを製造するための中間体に異性体が存在する場合は、同様に精製することができる。例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、2-ブロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒等またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。光学異性体を純粹に得る方法としては、例えば光学分割法が挙げられる。光学分割法としては、本発明化合物またはその中間体がアミノ基等の塩基性置換基を有する場合は、例えば、本発明化合物またはその中間体を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、2-ブロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒)、光学活性な酸(例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、乳酸などのモノカルボン酸類、酒石酸、o-ジイソプロピデン酒石酸、リンゴ酸などのジカルボン酸類、カンファースルフォン酸、プロモカンファースルフォン酸などのスルфон酸類)と塩を形成させる方法がある。本発明化合物またはその中間体がカルボキシル基等の酸性置換基を有する場合は、光学活性なアミン(例えば $\alpha$ -フェニチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン類)と塩を形成させる方法も採用できる。上記光学分割法において塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取するまえに必要に応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸またはアミンの使用量は、基質に対し約0.5~約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要に応じ結晶を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、2-ブロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等およびこれらの混合溶媒)で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。必要に応じ、得られた塩を通常の方法で酸または塩基と処理しフリートを得ることもできる。

【0046】本発明の式(1)の5員環化合物もしくはその塩またはそれらのプロドラングは、医薬として有用であり、特に好酸球、リンパ球などの白血球の浸潤抑制作用を有する。それによって、自己免疫疾患性炎症、アレルギー性炎症、急性炎症、細胞浸潤性のその他の炎症性疾

患等の治療剤として有用である。ここで、自己免疫疾患性炎症としては、例えば、リウマチ、多発性硬化症、炎症性腸疾患、I型糖尿病等が挙げられる。アレルギー性炎症としては、例えば、気管支喘息、炎症性腸疾患、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎等が挙げられる。気管支喘息においては、本5員環化合物等は、特に遅発型喘息に有用である。急性炎症としては、例えば炎症性肺疾患等が挙げられる。その他の炎症性疾患としては、例えば好酸球增多症、好酸球性血管炎、好酸球性肉芽腫、移植拒絶、腫瘍転移等が挙げられる。抗炎症剤として使用する場合は、炎症性疾患の治療剤として用いられているステロイド剤と併用することができ、その治療効果が増強され、また、副作用の強いステロイド剤の減量や脱離が可能となる。アレルギー疾患治療剤として使用する場合は、抗アレルギー剤(化学伝達物質遊離阻害剤、抗ヒスタミン剤、抗ロイコトリエン剤、抗トロンボキサン剤など)や、気管支喘息においては気管支拡張剤(テオフィリンなどのキサンチン系製剤、 $\beta$ 刺激剤)、抗コリン剤との併用が可能である。リウマチ等の自己免疫疾患の治療剤として使用する場合は、シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害剤などの非ステロイド系抗炎症剤との併用が可能である。

【0047】本発明の5員環化合物もしくはその塩またはそれらのプロドラングは、経口的または非経口的に投与することができる。経口的に投与する場合、通常用いられる投与形態で投与することができる。非経口的には、局所投与剤、注射剤、経皮剤、経鼻剤等の形で投与することができる。経口剤または直腸投与剤としては、例えば、カプセル剤、錠剤、ビル、散剤、カシェ剤、座剤、液剤等が挙げられる。注射剤としては、例えば、無菌の溶液または懸濁液等が挙げられる。局所投与剤としては、例えば、クリーム、軟膏、ローション、経皮剤(通常のパッチ剤、マトリクス剤)等が挙げられる。上記の剤形は通常の方法で、薬学的に許容される賦形剤、添加剤を用いて製剤化される。薬学的に許容される賦形剤、添加剤としては、担体、結合剤、香料、緩衝剤、増粘剤、着色剤、安定剤、乳化剤、分散剤、懸濁化剤、防腐剤等が挙げられる。

【0048】薬学的に許容される担体としては、例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、澱粉、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、カカオバター等が挙げられる。カプセル剤は、本発明化合物を薬学的に許容される担体と共にカプセル中にに入れることにより製剤できる。本発明化合物は薬学的に許容される賦形剤と共に混合し、または賦形剤なしにカプセルの中に入れることができる。カシェ剤も同様の方法で製造できる。散剤は、薬学的に許容される散剤の基剤と共に製剤化される。基剤としては、タルク、ラクトース、澱粉等

が挙げられる。ドロップは水性または非水性の基剤と一種またはそれ以上の薬学的に許容される拡散剤、懸濁化剤、溶解剤等と共に製剤化できる。注射用液剤としては、溶液、懸濁液、乳剤等が挙げられる。例えば、水溶液、水-ブロピレンギリコール溶液等が挙げられる。液剤は、水を含んでも良い、ポリエチレングリコールまたは/およびブロピレンギリコールの溶液の形で製造することもできる。経口投与に適切な液剤は、本発明化合物を水に加え、着色剤、香料、安定化剤、甘味剤、溶解剤、増粘剤等を必要に応じて加え製造することができる。また経口投与に適切な液剤は、本発明化合物を分散剤とともに水に加え、増粘することによっても製造できる。増粘剤としては、例えば、薬学的に許容される天然または合成ガム、レジン、メチセルロース、ナトリウムカルボキシメチセルロースまたは公知の懸濁化剤等が挙げられる。局所投与剤としては、上記の液剤および、クリーム、エアロゾル、スプレー、粉剤、ローション、軟膏等が挙げられる。上記の局所投与剤は、本発明化合物と通常に使用される薬学的に許容される希釈剤および担体と混合し製造できる。軟膏およびクリームは、例えば、水性または油性の基剤に増粘剤および/またはゲル化剤を加えて製剤化して得られる。該基剤としては、例えば、水、液体パラフィン、植物油(ピーナッツ油、ひまし油等)等が挙げられる。増粘剤としては、例えばソフトパラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、ブロピレンギリコール、ポリエチレングリコール、ラノリン、水素添加ラノリン、蜜蠟等が挙げられる。

【0049】ローションは、水性または油性の基剤に、一種またはそれ以上の薬学的に許容される安定剤、懸濁化剤、乳化剤、拡散剤、増粘剤、着色剤、香料等を加えることができる。局所投与剤は、必要に応じて、ヒドロキシ安息香酸メチル、ヒドロキシ安息香酸プロピル、クロロクレゾール、ベンズアルコニウムクロリド等の防腐剤、細菌増殖防止剤を含んでも良い。本発明の化合物はまた、液剤スプレー、散剤またはドロップにした製剤を経鼻的に投与することもできる。投与量、投与回数は症状、年齢、体重、投与形態等によって異なるが、経口投与する場合には、通常は成人に対し1日あたり約1～約1000mgの範囲、好ましくは約2～約500mgの範囲、特に好ましくは約5～約100mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。注射剤として投与する場合には約0.1～約300mgの範囲、好ましくは約1～約200mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。

#### 【0050】実施例

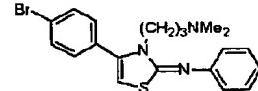
つぎに実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されない。

#### 【0051】実施例1

N-{4-(4-ブロモフェニル)-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]チアゾール-2(3H)-イリデン}アニリン

ミノ)プロピル]チアゾール-2(3H)-イリデン}アニリン

#### 【化19】



後記参考例3で得られるN-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-フェニルチオウレア(800mg)、2-ブロモ-4'-ブロモアセトフェノン(1.09g)とエタノール(30ml)の混合物を窒素雰囲気下加熱還流した。9時間後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール(50:1))で精製した。イソプロピルアルコールから結晶化を行い、標題化合物(830mg)を得た。

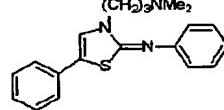
融点: 110-111°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.79 (2H, m), 2.11 (6H, s), 2.52 (2H, t, J=7.0), 3.92 (2H, t, J=7.0), 5.74 (1H, s), 7.02-7.09 (3H, m), 7.26-7.37 (4H, m), 7.58 (2H, d, J=8.4)

#### 【0052】実施例2

N-{3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-5-フェニルチアゾール-2(3H)-イリデン}アニリン

#### 【化20】



後記参考例3で得られるN-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-フェニルチオウレア(650mg)、2-ブロモ-2-フェニルアセトアルデヒド(600mg)とN,N-ジメチルホルムアミド(11ml)を用い、実施例1と同様に反応を行い標題化合物(497mg)を得た。

融点: 84-86°C

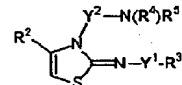
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.01 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.37 (2H, t, J=6.8), 3.98 (2H, t, J=6.8), 6.97 (1s, s), 7.03-7.38 (10H, m)

#### 【0053】実施例3～7

実施例1と同様の方法により、各種α-ブロモケトンとチオウレアを反応させて表1に示される化合物を得た。

#### 表1

#### 【化21】



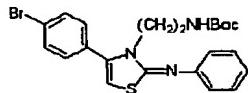
| 実施例 | $\text{R}^2$ | $\text{R}^1-\text{R}^3$ | $\text{R}^2-\text{X}(\text{R}^4)\text{R}^5$      | 收率   | 融点°C    |
|-----|--------------|-------------------------|--|------|---------|
| 3   | —            | —                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMe <sub>2</sub> | 80%  | 56-58   |
| 4   | 4-メトキシフェニル   | —                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMe <sub>2</sub> | 100% | 62-65   |
| 5   | 4-ブロモフェニル    | —                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> | 55%  | 128-129 |
| 6   | 4-ブロモフェニル    | 2-エトキシエチル               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMe <sub>2</sub> | 41%  | 127-128 |
| 7   | 4-ブロモフェニル    | 2-エトキシエチル               | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMe <sub>2</sub> | 34%  | 109-112 |

## 実施例 8

N-[3-(2-アミノエチル)-4-(4-ブロモフェニル)チアゾール-2(3H)-イリデン]アニリン

(1) t-ブチル 2-[4-(4-ブロモフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]エチルカルバメート

【化22】

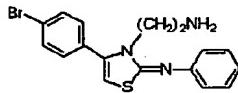


参考例 1 で得られる t-ブチル 2-[(アニリノカルボチオイル)アミノ]エチルカルバメート(1.5 g)、2-ブロモ-4'-ブロモアセトフェノン(1.55 g)、炭酸カリウム(7.72 mg)とN,N-ジメチルホルムアミド(3.8 ml)の混合物を窒素雰囲気下80°Cにおいて加熱攪拌した。2時間後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン-酢酸エチル(9:1)]で精製した。イソプロピルアルコールから結晶化を行い、標題化合物(2.41 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43 (9H, s), 3.38 (2H, m), 3.94 (2H, t', J=5.5), 5.77 (1H, s), 5.91 (1H, m), 7.05-7.12 (3H, m), 7.28-7.38 (4H, m), 7.59 (2H, d, J=8.4)

【0054】 (2) N-[3-(2-アミノエチル)-4-(4-ブロモフェニル)チアゾール-2(3H)-イリデン]アニリン

【化23】



t-ブチル 2-[4-(4-ブロモフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]エチルカルバメート(1.5 g)、トリフルオロ酢酸(10 ml)と水(5 ml)の混合物を室温において2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。n-ヘキサンを加えて結晶化し、標題化合物(9.37 mg)を得た。

融点: 58-61°C

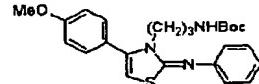
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.93 (2H, t, J=6.6), 3.87 (2H, t, J=6.6), 5.76 (1H, s), 7.04-7.08 (3H, m), 7.26-7.37 (4H, m), 7.59 (2H, d, J=8.4)

【0055】 実施例 9

N-[3-(3-アミノプロピル)-4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2(3H)-イリデン]アニリン

(1) t-ブチル 3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート

【化24】

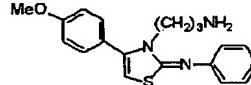


参考例 4 で得られる t-ブチル 3-[(アニリノカルボチオイル)アミノ]プロピルカルバメート(3.09 mg)、2-ブロモ-4'-メトキシアセトフェノン(2.52 mg)、炭酸カリウム(3.39 mg)とエタノール(8 ml)を用い実施例 8 (1)と同様に反応を行い、標題化合物(4.29 mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.41 (9H, s), 1.64 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.95 (2H, t, J=6.6), 5.74 (1H, s), 5.87 (1H, m), 6.97-7.37 (9H, m)

【0056】 (2) N-[3-(3-アミノプロピル)-4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2(3H)-イリデン]アニリン

【化25】



t-ブチル 3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート(4.00 mg)と4N-塩化水素ジオキサン溶液(8 ml)の混合物を室温において2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣にジエチルエーテルを加え不溶の塩を濾別し、標題化合物(3.79 mg)を塩酸塩として得た。

融点: 215-218°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>、フリーアミノ体): δ 1.70 (2H, m), 2.64 (2H, t, J=6.6), 3.85 (3H, s), 3.94 (2H, t, J=6.6), 5.70 (1H, s), 6.94-7.10 (5H, m), 7.26-7.36 (4H, m)

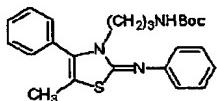
【0057】 実施例 10

N-[3-(3-アミノプロピル)-5-メチル-4-フェニルチアゾール-2(3H)-イリデン]アニリン

(1) t-ブチル 3-[5-メチル-4-フェニルチアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート

【化26】

35

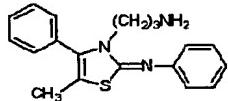


参考例4で得られるt-ブチル3-[アニリノカルボチオイル]アミノ]プロピルカルバメート(300mg)、2-ブロモ-プロピオフェノン(227mg)とエタノール(8ml)の混合物を窒素雰囲気下加熱還流した。2時間後、反応混合物を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル(8:2))で精製し、標題化合物(389mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.40 (9H, s), 1.54 (2H, m), 1.91 (3H, s), 3.06 (2H, m), 3.84 (2H, t, J=6.4), 6.04 (1H, m), 7.02-7.49 (10H, m)

【0058】(2)N-[3-(3-アミノプロピル)-5-メチル-4-フェニルチアゾール-2(3H)-イリデン]アニリン

【化27】



t-ブチル3-[5-メチル-4-フェニル-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート(370mg)と4N-塩化水素ジオキサン溶液(4ml)を用い、実施例9(2)と同様にして反応を行い、標題化合物(327mg)を塩酸塩として得た。

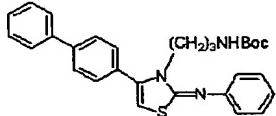
融点: 240-243°C

【0059】実施例11

N-[3-(3-アミノプロピル)-4-(1,1'-ビフェニル-4-イル)チアゾール-2(3H)-イリデン]アニリン

(1)t-ブチル3-[4-(1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート

【化28】



参考例4で得られるt-ブチル3-(アニリノカルボチオイル)アミノ]プロピルカルバメート(200mg)、2-ブロモ-4'-フェニルアセトフェノン(197mg)とエタノール(4ml)を用い、実施例10(1)と同様に反応を行い標題化合物(275mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.39 (9H, s), 1.69 (2H, m), 3.11

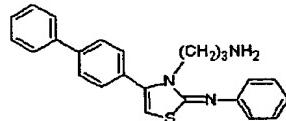
10

36

(2H, m), 4.02 (2H, t, J=6.4), 5.84 (1s, s), 5.87 (1H, m), 7.04-7.18 (3H, m), 7.33-7.48 (7H, m), 7.50-7.70 (4H, m)

【0060】(2)N-[3-(3-アミノプロピル)-4-(1,1'-ビフェニル-4-イル)チアゾール-2(3H)-イリデン]アニリン

【化29】



t-ブチル3-[4-(1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート(233mg)と4N-塩化水素ジオキサン溶液(2ml)の混合物を室温において1時間攪拌した。反応混合物に水を加えジエチルエーテルで洗浄した。水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩基性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し標題化合物(185mg)を得た。

融点: 50-54°C

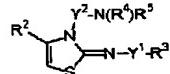
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.74 (2H, m), 2.69 (2H, t, J=6.6), 4.02 (2H, t, J=6.6), 5.81 (1H, s), 7.04-7.11 (3H, m), 7.33-7.47 (7H, m), 7.48-7.69 (4H, m)

【0061】実施例12~149

実施例8~10または11と同様の方法により、各種α-ブロモケトンとチオウレアを反応させて表2~表12に示される化合物を得た。

30 表2

【化30】



40

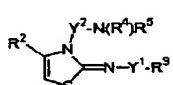
50

37

| 実験例 | $\gamma^1-\text{B}_3$   | $\gamma^2-\text{B}(\text{Y}^4)\text{B}^4$                          | 収率       | 融点/°C   |
|-----|-------------------------|--|----------|---------|
| 12  | 7-ニトロ-2                 | $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$                                       | 68%(無溶媒) | 251-254 |
| 13  | 1-アミノ-4-メチル-2-メチル       | $(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$                                       | 92%(無溶媒) | 260-261 |
| 14  | 3-アミノ-2-メチル-2-エチル       | $(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$                                       | 86%(無溶媒) | 228-231 |
| 15  | 4-アミノ-2-メチル-2-エチル       | $(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$                                       | 97%(無溶媒) | 252-254 |
| 16  | 1,5-ジアミノ-1,4-ジメチル-2-メチル | $(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$                                       | 72%(無溶媒) | 240-244 |
| 17  | 3,5-ジアミノ-1,4-ジメチル-2-メチル | $(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$                                       | 60%(無溶媒) | 226-228 |
| 18  | 1,4-ジアミノ-1,4-ジメチル-2-メチル | $(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$                                       | 61%(無溶媒) | 243-246 |
| 19  | 3,4-ジアミノ-1,4-ジメチル-2-メチル | $(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$                                       | 65%(無溶媒) | 233-236 |
| 20  | 2-クロロ-2-メチル             | $(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$                                       | 65%(無溶媒) | 249-251 |
| 21  | 4-ブロモ-2-メチル             | $(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$                                       | 68%(無溶媒) | 255-258 |
| 22  | 4-ブロモ-2-メチル             | $(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$                                       | 87%(無溶媒) | 250-252 |
| 23  | 2-メチル-2-メチル             | $(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$                                       | 35%(無溶媒) | 208-211 |
| 24  | 3-メチル-2-メチル             | $(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$                                       | 73%(無溶媒) | 208-210 |
| 25  | 4-メチル-2-メチル             | $(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$                                       | 30%(無溶媒) | 212-216 |
| 26  | 7-ニトロ-2                 | $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}_2$          | 65%      | 油状物     |
| 27  | 7-ニトロ-2                 | $(\text{CH}_2)_2\text{CH}-$<br>$(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}_2$ | 84%      | 油状物     |
| 28  | ペニシル-2                  | $(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$                                       | 27%(無溶媒) | 65-67   |

【0062】表3

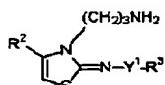
【化31】



| 試験番号 | R <sup>2</sup> | V <sup>1</sup> -R <sup>3</sup> | V <sup>2</sup> -H(V <sup>3</sup> )R <sup>3</sup> | 吸収            | 最高発熱℃ |
|------|----------------|--------------------------------|--|---------------|-------|
| 29   | 2-メチルフェニル      | 7-クロロ-2-                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> H <sup>11</sup>  | 101X<br>(塩酸塩) | 170-  |
| 30   | 2-メチルフェニル      | 7-クロロ-2-                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> H <sup>11</sup>  | 80X<br>(塩酸塩)  | 165-  |
| 31   | 2-メチルフェニル      | 4-ブロモフェニル                      | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> H <sup>11</sup>  | 96X<br>(塩酸塩)  | 222-  |
| 32   | 3-メチルフェニル      | 7-クロロ-2-                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> H <sup>11</sup>  | 70X<br>(塩酸塩)  | 157-  |
| 33   | 3-メチルフェニル      | 7-クロロ-2-                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> H <sup>11</sup>  | 85X<br>(塩酸塩)  | 234-  |
| 34   | 3-メチルフェニル      | 4-ブロモフェニル                      | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> H <sup>11</sup>  | 98X<br>(塩酸塩)  | 240-  |
| 35   | 4-メチルフェニル      | 7-クロロ-2-                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> H <sup>11</sup>  | 95X<br>(塩酸塩)  | 220-  |
| 36   | 4-メチルフェニル      | 2-メチルフェニル                      | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> H <sup>11</sup>  | 82X<br>(塩酸塩)  | 218-  |
| 37   | 4-メチルフェニル      | 3-メチルフェニル                      | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> H <sup>11</sup>  | 80X<br>(塩酸塩)  | 223-  |
| 38   | 4-メチルフェニル      | 4-メチルフェニル                      | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> H <sup>11</sup>  | 91X<br>(塩酸塩)  | 255-  |
| 39   | 4-メチルフェニル      | 2,4-二ブロモフェニル                   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> H <sup>11</sup>  | 100X<br>(塩酸塩) | 248-  |
| 40   | 4-メチルフェニル      | 2,5-二ブロモフェニル                   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> H <sup>11</sup>  | 88X<br>(塩酸塩)  | 248-  |
| 41   | 4-メチルフェニル      | 3,4,5-トリブロモフェニル                | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> H <sup>11</sup>  | 88X<br>(塩酸塩)  | 237-  |
| 42   | 4-メチルフェニル      | 2-エトキシフェニル                     | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> H <sup>11</sup>  | 53X<br>(塩酸塩)  | 154-  |

[0063] 表 4

【化32】

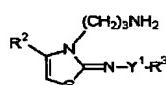


38

| 実験例 | R2               | T1-R2                    | 結果         | 融点℃     |
|-----|------------------|--------------------------|------------|---------|
| 43  | 4-ジシルニトロ         | 9-ヒドロシルフェニル              | 84% (結晶状)  | 170-174 |
| 44  | 4-ジシルニトロ         | 4-ヒドロシルフェニル              | 100% (結晶状) | 251-262 |
| 45  | 4-(4-ジシルニトロ)フェニル | 3,4-(4-ジシルニトロ)フェニル       | 85%        | 248-250 |
| 46  | 4-ジシルニトロ         | 4-ヒドロシルフェニル              | 100% (結晶状) | 250-268 |
| 47  | 4-ジシルニトロ         | 5-ジシル-2-シリル              | 100% (結晶状) | 83-88   |
| 48  | 4-ジシルニトロ         | ハニカル                     | 61% (結晶状)  | 油状物     |
| 49  | 4-ジシルニトロ         | フタル酸                     | 100% (結晶状) | 203-206 |
| 50  | 4-ジシルニトロ         | 3-ヒドロアロキル                | 91% (結晶状)  | 油状物     |
| 51  | 4-ジシルニトロ         | 4-アリルアロキル                | 41% (結晶状)  | 188.77K |
| 52  | 4-ジシルニトロ         | 2-(4-ジシル)-3-ヒドロ          | 27% (結晶状)  | 129-132 |
| 53  | 4-ジシルニトロ         | 4-ヒドロ-2-ヒドロ-3-ヒドロジシルフェニル | 51% (結晶状)  | 240-241 |
| 54  | 3,4-ジ-4-ジシルニトロ   | 2-ヒドロ                    | 100% (結晶状) | 256-258 |
| 55  | 3,4-ジ-4-ジシルニトロ   | 3-ヒドロニトロ                 | 97% (結晶状)  | 218-220 |
| 56  | 3,4-ジ-4-ジシルニトロ   | 4-ヒドロニトロ                 | 100% (結晶状) | 246-247 |
| 57  | 3,4-ジ-4-ジシルニトロ   | 2,4-ジ-4-ジシルニトロ           | 97% (結晶状)  | 235-238 |
| 58  | 3,4-ジ-4-ジシルニトロ   | 3,4-(4-ジシルニトロ)フェニル       | 69% (結晶状)  | 243-245 |
| 59  | 3,4-ジ-4-ジシルニトロ   | 4-ヒドロニトロ                 | 62% (結晶状)  | 240-244 |

表 5

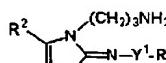
【化33】



| 実施例 | pZ                           | Y1-Y3              | 收率         | 融点      |
|-----|------------------------------|--------------------|------------|---------|
| 60  | 3,4,5-トリフルオロ-7ニトロ-2-ヒドロ      | 7ニ=8               | 98% (塩酸塩)  | 135-139 |
| 61  | 3,4,5-トリフルオロ-7ニトロ-2-ヒドロ      | 4-ジメチルアミノ          | 87% (塩酸塩)  | 223-225 |
| 62  | 3,4,5-トリフルオロ-7ニトロ-2-ヒドロ      | 2,4-ジメチルアミノ        | 88% (塩酸塩)  | 239-236 |
| 63  | 3,4,5-トリフルオロ-7ニトロ-2-ヒドロ      | 3,4-(メチルシテラセチル)アミノ | 87% (塩酸塩)  | 230-233 |
| 64  | 2,4,5-トリフルオロ-7ニトロ-2-ヒドロ      | 4-ブロモフェニル          | 76% (塩酸塩)  | 232-233 |
| 65  | 4-(メルカaptopリド)-7ニトロ-2-ヒドロ    | 7ニ=8               | 87% (塩酸塩)  | 156-160 |
| 66  | 3,4-(フリソジメチル)フェニル-7ニトロ-2-ヒドロ | フェニル               | 61% (塩酸塩)  | 226-228 |
| 67  | 3,4-(フリソジメチル)フェニル-7ニトロ-2-ヒドロ | 2-メチルフェニル          | 90% (塩酸塩)  | 240-251 |
| 68  | 3,4-(フリソジメチル)フェニル-7ニトロ-2-ヒドロ | 3-メチルフェニル          | 100% (塩酸塩) | 247-250 |
| 69  | 3,4-(フリソジメチル)フェニル-7ニトロ-2-ヒドロ | 4-メチルフェニル          | 37% (塩酸塩)  | 250-259 |

[0064] 表 6

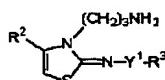
[1134]



| 実験例 | R <sub>b</sub>        | Y <sub>1</sub> -R <sub>a</sub> | 收率   | 融点℃              |
|-----|-----------------------|--------------------------------|------|------------------|
| 70  | 3,4-(ジメチルアミノ)ジメチルジメチル | 2,4,5'トリカルボニル                  | 70%  | 210-224<br>(蒸留法) |
| 71  | 3,4-(ジメチルアミノ)ジメチルジメチル | 3,4,5'トリカルボニル                  | 55%  | 64-70<br>(蒸留法)   |
| 72  | 3,4-(ジメチルアミノ)ジメチルジメチル | 2,3,4,5'四カルボニル                 | 74%  | 220-222<br>(蒸留法) |
| 73  | 3,4-(ジメチルアミノ)ジメチルジメチル | 2,3,4,5'四カルボニル                 | 62%  | 242-245<br>(蒸留法) |
| 74  | 3,4-(ジメチルアミノ)ジメチルジメチル | 2,3,4,5'四カルボニル                 | 100% | 240-251<br>(蒸留法) |
| 75  | 3,4-(ジメチルアミノ)ジメチルジメチル | 2,3,4,5'四カルボニル                 | 69%  | 217-230<br>(蒸留法) |
| 76  | 3,4-(ジメチルアミノ)ジメチルジメチル | 2-(メチルカルボニル)トリカルボニル            | 80%  | 220-228<br>(蒸留法) |
| 77  | 3,4-(ジメチルアミノ)ジメチルジメチル | 4-(メチルカルボニル)トリカルボニル            | 82%  | 211-214<br>(蒸留法) |
| 78  | 3,4-(ジメチルアミノ)ジメチルジメチル | 4-(カルボニル)-2,3,4,5'-四カルボニル      | 82%  | 254-256<br>(重溶液) |
| 79  | 3,4-(ジメチルアミノ)ジメチルジメチル | 4-(カルボニル)-2,5-                 | 83%  | 235-237<br>(重溶液) |

表 7

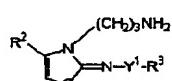
【化35】



| 実験例 | R <sub>b</sub>        | Y <sub>1</sub> -R <sub>a</sub> | 收率        | 融点℃     |
|-----|-----------------------|--------------------------------|-----------|---------|
| 80  | 3,4-(ジメチルアミノ)ジメチルジメチル | 2,4,5'トリカルボニル                  | 70% (蒸留法) | 171-174 |
| 81  | 3,4-(ジメチルアミノ)ジメチルジメチル | 4-(メチルカルボニル)-2,5-              | 80% (蒸留法) | 174-178 |
| 82  | 3,4-(ジメチルアミノ)ジメチルジメチル | 4-カルボニル-2,5-                   | 80% (蒸留法) | 214-218 |
| 83  | 3,4-(ジメチルアミノ)ジメチルジメチル | 4-カルボニル-2,5'                   | 70% (蒸留法) | 121-123 |
| 84  | 3,4-(ジメチルアミノ)ジメチルジメチル | 4-カルボニル-2,5'                   | 84% (蒸留法) | 151-153 |
| 85  | 3,4-(ジメチルアミノ)ジメチルジメチル | 4-(メチルカルボニル)-2,5'              | 55% (蒸留法) | 109-111 |
| 86  | 3,4-(ジメチルアミノ)ジメチルジメチル | 2,3'-カルボニル-4-(メチルカルボニル)-2,5'   | 80% (蒸留法) | 154-155 |
| 87  | 3,4-(ジメチルアミノ)ジメチルジメチル | 4-(メチルカルボニル)-2,5'              | 12% (蒸留法) | 144-146 |
| 88  | 3,4-(ジメチルアミノ)ジメチルジメチル | 4-カルボニル-2,5'                   | 74% (蒸留法) | 225-226 |
| 89  | 3,4-(ジメチルアミノ)ジメチルジメチル | 9,4,4'-トリカルボニル                 | 55% (蒸留法) | 216-218 |

【0065】表 8

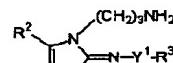
【化36】



| 実験例 | R <sub>b</sub>         | Y <sub>1</sub> -R <sub>a</sub> | 收率         | 融点℃     |
|-----|------------------------|--------------------------------|------------|---------|
| 90  | 3,4-(ジメチルアミノ)ジメチルジメチル  | 2,4,5'トリカルボニル                  | 45% (蒸留法)  | 214-246 |
| 91  | 3,4-(ジメチルアミノ)ジメチルジメチル  | 2,4,6-トリカルボニル                  | 100% (蒸留法) | 212-234 |
| 92  | 3,4-(ジメチルアミノ)ジメチルジメチル  | 2,7-カルボニル-2-                   | 72% (蒸留法)  | 215-229 |
| 93  | 3,4-(ジメチルアミノ)ジメチルジメチル  | 9,4,4'-トリカルボニル                 | 81% (蒸留法)  | 214-217 |
| 94  | 3,4-(ジメチルアミノ)ジメチルジメチル  | 6-カルボニル                        | 86% (蒸留法)  | 216-239 |
| 95  | 3,4-(ジメチルアミノ)ジメチルジメチル  | 8-カルボニル                        | 78% (蒸留法)  | 182-184 |
| 96  | 4-(リソロドロ-3-カルボニル)-2,5- | 3,4-カルボニル-4-(メチルカルボニル)-2,5'    | 82% (蒸留法)  | 117-119 |
| 97  | 4-(リソロドロ-3-カルボニル)-2,5- | 3,4-カルボニル-4-(メチルカルボニル)-2,5'    | 68% (蒸留法)  | 108-114 |
| 98  | 4-(リソロドロ-3-カルボニル)-2,5- | 4-カルボニル-2,5'-二カルボニル            | 60% (蒸留法)  | 84-88   |
| 99  | 4-(リソロドロ-3-カルボニル)-2,5- | 4-カルボニル-2,5'                   | 68% (蒸留法)  | 203-245 |

【0066】表 9

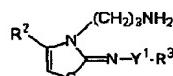
【化37】



| 実験例 | R <sub>b</sub> | Y <sub>1</sub> -R <sub>a</sub> | 收率        | 融点℃     |
|-----|----------------|--------------------------------|-----------|---------|
| 100 | 4-(カルボニル)-2,5- | 7ニトロ                           | 74% (蒸留法) | 214-217 |
| 101 | 4-(カルボニル)-2,5- | 3,5-ジメチル-2-                    | 84% (蒸留法) | 217-230 |
| 102 | 4-(カルボニル)-2,5- | 4,4'-ジメチル-2-                   | 80% (蒸留法) | 212-214 |
| 103 | 4-(カルボニル)-2,5- | 2,4,4'-トリカルボニル                 | 100%      | 118-112 |
| 104 | 4-(カルボニル)-2,5- | 3,4,5-トリカルボニル                  | 80%       | 71-72   |
| 105 | 4-(カルボニル)-2,5- | 2,3'-カルボニル-4-                  | 80%       | 213-214 |
| 106 | 4-(カルボニル)-2,5- | 2,3'-カルボニル-4-(メチルカルボニル)-2,5'   | 100%      | 118-122 |
| 107 | 4-(カルボニル)-2,5- | 4-カルボニル-2-                     | 61%       | 210-219 |
| 108 | 4-(カルボニル)-2,5- | 2,3'-カルボニル-4-(メチルカルボニル)-2,5'   | 86%       | 221-223 |
| 109 | 4-(カルボニル)-2,5- | 4-カルボニル-2-                     | 60%       | 68-70   |
| 110 | 4-(カルボニル)-2,5- | 2-(メチルカルボニル)-2-                | 100%      | 238-241 |
| 111 | 4-(カルボニル)-2,5- | 4-(メチルカルボニル)-2-                | 60%       | 226-228 |

【0067】表 10

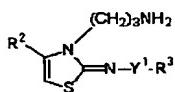
【化38】



| 実施例 | R <sup>2</sup> | Y <sup>1</sup> -R <sup>3</sup> | 收率   | 融点℃     |
|-----|----------------|--------------------------------|------|---------|
| 112 | 4-フロロニトロ       | 4-メチルジメチルアミノ                   | 70%  | 254-255 |
| 113 | 4-フロロニトロ       | 4-(トリメチロジメチルアミノ)ジメチル           | 15%  | 218-219 |
| 114 | 4-フロロニトロ       | 2-ブロモジメチル                      | 84%  | 244-246 |
| 115 | 4-フロロニトロ       | 5-ブロモジメチル                      | 65%  | 235-237 |
| 116 | 4-フロロニトロ       | 4-ブロモジメチル                      | 61%  | 241-244 |
| 117 | 4-フロロニトロ       | 2,4-ブロモジメチル                    | 100% | 239-240 |
| 118 | 4-フロロニトロ       | 3,4-ジブロモジメチル                   | 27%  | 229-233 |
| 119 | 4-フロロニトロ       | 2,4-ジブロモジメチル                   | 81%  | 235-237 |
| 120 | 4-フロロニトロ       | 4-ブロモ-B-ジメチルニトロ                | 61%  | 184-185 |
| 121 | 4-フロロニトロ       | 2,4-ジブロモジメチル                   | 87%  | 232-234 |
| 122 | 4-フロロニトロ       | 2-ビラリル                         | 81%  | 油状物     |
| 123 | 4-フロロニトロ       | 7ニトロ                           | 81%  | 230-232 |
| 124 | 4-フロロニトロ       | 9-ヒドロ-9'                       | 85%  | 22-26   |
| 125 | 4-フロロニトロ       | 5-トキシ-2-エチルヒドロ                 | 84%  | 145-148 |
| 126 | 4-フロロニトロ       | 5-トキシ-2-エチルヒドロ                 | 83%  | 125-127 |

【0068】表1 1

【化39】

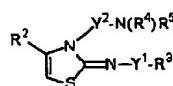


| 実施例 | R <sup>2</sup>            | Y <sup>1</sup> -R <sup>3</sup> | 收率  | 融点℃     |
|-----|---------------------------|--------------------------------|-----|---------|
| 127 | 4-フロロニトロ                  | 7ニトロ                           | 22% | 162-163 |
| 128 | 4-フロロニトロ                  | 9-ニトロ-2-ブロム                    | 34% | 油状物     |
| 129 | 4-フロロニトロ                  | 9-ヒドロ-9'                       | 47% | 16-18   |
| 130 | 4-フロロニトロ                  | 4-ヒドロ-4'                       | 61% | 油状物     |
| 131 | 8,4-ジブロモジメチル              | 7ニトロ                           | 7%  | 165-167 |
| 132 | 4-ブロモニトロ                  | 7ニトロ                           | 65% | 241-242 |
| 133 | 4-ニトロニトロ                  | 7ニトロ                           | 80% | 222-224 |
| 134 | 4-ブロモニトロ                  | ベンゼンスルホニトロ                     | 46% | 123-129 |
| 135 | 4-( <i>p</i> -ジメチルアミノ)ニトロ | 7ニトロ                           | 93% | 161-163 |
| 136 | 2,3-ジオキ                   | 7ニトロ                           | 85% | 油状物     |
| 137 | 5-トキシニトロ                  | 7ニトロ                           | 64% | 151-152 |
| 138 | 4-( <i>p</i> -ジメチルアミノ)ニトロ | 7ニトロ                           | 93% | 180-183 |
| 139 | 4-( <i>p</i> -ジメチルアミノ)ニトロ | 4-( <i>p</i> -ジメチルアミノ)ニトロ      | 93% | 250-252 |
| 140 | 4-( <i>p</i> -ジメチルアミノ)ニトロ | 2,4-ジメチルニトロ                    | 94% | 244-246 |
| 141 | 4-( <i>p</i> -ジメチルアミノ)ニトロ | 2,6-ジメチルニトロ                    | 92% | 258-261 |

【0068】表1 2

【0069】表1 2

【化40】



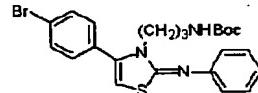
| 実施例 | R <sup>2</sup>       | Y <sup>1</sup> -R <sup>3</sup> | Y <sup>2</sup> -N(R <sup>4</sup> )R <sup>5</sup> | 收率   | 融点℃     |
|-----|----------------------|--------------------------------|--|------|---------|
| 142 | 3,4-ジメチルジメチル         | 7ニトロ                           | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>  | 100% | 231-233 |
| 143 | 3,4-(イソブチリ-ジメチル)ジメチル | 7ニトロ                           | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>  | 76%  | 210-211 |
| 144 | 4-ブロモニトロ             | 7ニトロ                           | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>  | 100% | 224-226 |
| 145 | 4-(ナフタレン-9-ヨウ素)-7ニトロ | 7ニトロ                           | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>  | 84%  | 220-222 |
| 146 | 4-ブロモニトロ             | 7ニトロ                           | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>  | 77%  | 127-129 |
| 147 | 4-ブロモニトロ             | 2-ヒドロ                          | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>  | 57%  | 93-95   |
| 148 | 4-ブロモニトロ             | 3-ヒドロ                          | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>  | 82%  | 173-174 |
| 149 | 4-ブロモニトロ             | 7ニトロ                           | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>  | 85%  | 油状物     |

【0070】実施例1 5 0

N-[4-(4-ブロモフェニル)-3-[(3-メチルアミノ)プロピル]チアゾール-2(3 H)-イル]アニリン

(1) t-ブチル 3-[4-(4-ブロモフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2 H)-イル]プロピルカルバメート

【化41】

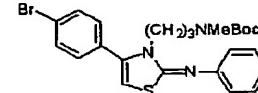


参考例4で得られるt-ブチル 3-(アニリノカルボチオイルアミノ)プロピルカルバメート(3 g)、2-ブロモ-4'-ブロモモアセトフェノン(2.97 g)、炭酸カリウム(2.01 g)とN,N-ジメチルホルムアミド(7.5 ml)を用い、実施例8(1)と同様に反応を行い、標題化合物(2.90 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.41 (9H, s), 1.65 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.93 (2H, t, J=6.6), 5.73 (1H, m), 5.79 (1H, s), 7.04-7.14 (3H, m), 7.24-7.37 (4H, m), 7.60 (2H, d, J=8.4)

【0071】(2) t-ブチル 3-[4-(4-ブロモフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2 H)-イル]プロピル(メチル)カルバメート

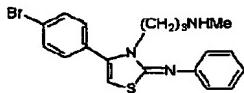
【化42】



エニルイミノ)チアゾールー3(2H)-イル]プロピルカルバメート(250mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(2m1)に溶解し、窒素雰囲気下、氷浴中において水素化ナトリウム(26mg、60%オイルディスページョン)を添加し15分間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル(4.1μl)を加え室温に戻し6時間攪拌した。反応混合物に水を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル(10:1))で精製し、標題化合物(249mg)を無色オイルとして得た。  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.40(9H, s), 1.86(2H, m), 2.72(3H, s), 3.16(2H, m), 3.81(2H, t, J=7.5), 5.76(1H, s), 7.03-7.08(3H, m), 7.25(2H, d, J=8.4), 7.34(2H, m), 7.59(2H, d, J=8.4)

【0072】(3) N-{4-(4-ブロモフェニル)-3-[3-(メチルアミノ)プロピル]チアゾール-2(3H)-イリデン}アニリン

【化43】



t-ブチル 3-[4-(4-ブロモフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル(メチル)カルバメート(200mg)を用い、実施例8(2)と同様に反応を行い、標題化合物(149mg)を得た。

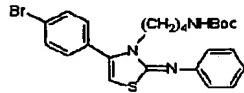
融点: 143-148°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.84(2H, m), 2.38(3H, s), 2.61(2H, t, J=6.8), 3.92(2H, t, J=6.8), 5.80(1H, s), 7.05-7.10(3H, m), 7.26(2H, d, J=8.4), 7.36(2H, m), 7.60(2H, d, J=8.4)

【0073】実施例151

N-{4-(4-ブロモフェニル)-3-[4-(メチルアミノ)ブチル]チアゾール-2(3H)-イリデン}アニリン  
 (1) t-ブチル 4-[4-(4-ブロモフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]ブチルカルバメート

【化44】



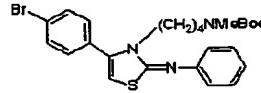
参考例21で得られるt-ブチル 4-(アニリノカルボチオイルアミノ)ブチルカルバメート(1.5g)、2-ブロモ-4'-ブロモアセトフェノン(1.42g)、炭酸カリウム(962mg)とN,N-ジメチルホルムアミド(3.5m1)を用い、実施例8(1)と同様に反応を行い、標題化合物(2.1g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.36-1.40(11H, m), 1.67(2H, m),

3.09(2H, m), 3.80(2H, t, J=7.5), 4.90(1H, m), 5.75(1H, s), 7.03-7.09(3H, m), 7.25(2H, d, J=8.4), 7.34(2H, m), 7.59(2H, d, J=8.4)

【0074】(2) t-ブチル 4-[4-(4-ブロモフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]ブチル(メチル)カルバメート

【化45】



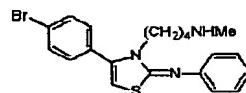
t-ブチル 4-[4-(4-ブロモフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]ブチルカルバメート(250mg)を用い、実施例150(2)と同様に反応を行い、標題化合物(205mg)を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.29-1.50(11H, m), 1.59(2H, m), 2.77(3H, s), 3.11(2H, m), 3.84(2H, t, J=6.8), 5.75(1H, s), 7.03-7.07(3H, m), 7.25(2H, d, J=8.4), 7.35(2H, m), 7.59(2H, d, J=8.4)

(3) N-{4-(4-ブロモフェニル)-3-[4-(メチルアミノ)ブチル]チアゾール-2(3H)-イリデン}アニリン

【0075】

【化46】



上記(2)で得られた化合物(205mg)を用い、実施例8(2)と同様に反応を行い、標題化合物(158mg)を得た。

融点: 56-57°C

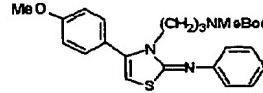
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.46(2H, m), 1.70(2H, m), 2.37(3H, s), 2.56(2H, t, J=7.0), 3.82(2H, t, J=7.5), 5.76(1H, s), 7.05-7.09(3H, m), 7.26(2H, d, J=8.4), 7.35(2H, m), 7.59(2H, d, J=8.4)

【0076】実施例152

N-{4-(4-メトキシフェニル)-3-[3-(メチルアミノ)プロピル]チアゾール-2(3H)-イリデン}アニリン

(1) 3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル(メチル)カルバメート

【化47】



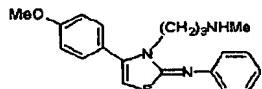
実施例9(1)の方法で得られるt-ブチル 3-[4-(4-

一メトキシフェニル) - 2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート(1.4g)を用い、実施例150(2)と同様に反応を行い、標題化合物(740mg)を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.39(9H, s), 1.86(2H, m), 2.71(3H, s), 3.14(2H, m), 3.82(2H, t, J=7.5), 3.86(3H, s), 5.69(1H, s), 6.96(2H, d, J=8.8), 7.04-7.10(3H, m), 7.26-7.37(4H, m)

【0077】 (2) N-{4-(4-メトキシフェニル)-3-[3-(メチルアミノ)プロピル]チアゾール-2(3H)-イル}アリデン

## 【化48】



上記(1)で得られた化合物(74mg)を用い、実施例9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(750mg)を塩酸塩として得た。

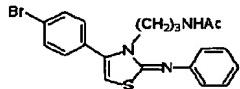
融点：143-146°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>、フリービー): δ 1.77(2H, m), 2.32(3H, s), 2.48(2H, t, J=6.8), 3.86(3H, s), 3.92(2H, t, J=7.0), 5.69(1H, s), 6.96(2H, d, J=8.8), 7.02-7.09(3H, m), 7.26-7.37(4H, m)

## 【0078】 実施例153

N-{3-[4-(4-ブロモフェニル)-2-フェニルイミノチアゾール-3(2H)-イル]プロピル}アセトアミド

## 【化49】



実施例132で得られるN-[3-(3-アミノプロピル)-4-(4-ブロモフェニル)チアゾール-2(3H)-イル]アリデン]アリリン塩酸塩(730mg)とトリエチルアミン(0.77ml)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、窒素雰囲気下、冰浴中において無水酢酸を滴下した。同温において2時間攪拌の後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をイソプロピルアルコールより結晶化し、標題化合物(580mg)を得た。

融点：155-157°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.66(2H, m), 1.86(3H, s), 3.24(2H, m), 3.90(2H, t, J=6.4), 5.81(1H, s), 7.05-7.12(3H, m), 7.12-7.40(5H, m), 7.61(2H, d, J=8.4)

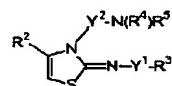
## 【0079】 実施例154～167

実施例153と同様の方法により、各種アミノ体と無水酢酸を反応させて表13に示されるアミド化合物を得

た。

表13

## 【化50】

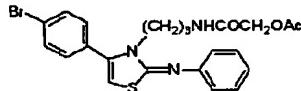


| 実施例 | R <sup>2</sup> | Y <sup>1</sup> -R <sup>3</sup> | Y <sup>2</sup> -N(R <sup>4</sup> )R <sup>5</sup> | 收率   | 融点°C    |
|-----|----------------|--------------------------------|--|------|---------|
| 154 | 4-メトキシフェニル     | フェニル                           | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHAc             | 82%  | 97-98   |
| 155 | 4-メトキシフェニル     | フェニル                           | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHAc             | 72%  | 143-145 |
| 156 | 4-メトキシフェニル     | 4-メトキシフェニル                     | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHAc             | 78%  | 137-138 |
| 157 | 4-メトキシフェニル     | 1,4-ジメチルシテレン                   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHAc             | 70%  | 128-129 |
| 158 | 4-メトキシフェニル     | 1,5-ジメチルシテレン                   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHAc             | 100% | 油状物     |
| 159 | 4-メトキシフェニル     | 3,4-ジメチルシテレン                   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHAc             | 84%  | 138-140 |
| 160 | 4-メトキシフェニル     | 5-メチル-2-エチルシテレン                | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHAc             | 50%  | 144-146 |
| 161 | 3,4-ジメチルシテレン   | 4-メチルフェニル                      | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHAc             | 81%  | 87-90   |
| 162 | 3,4-ジメチルシテレン   | 4-メチルフェニル                      | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHAc             | 86%  | 143-145 |
| 163 | 4-メチルシテレン      | 4-メチルシテレン                      | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHAc             | 22%  | 118-123 |
| 164 | 3,4-ジメチルシテレン   | 2-メチルフェニル                      | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHAc             | 72%  | 168-169 |
| 165 | 4-メチルシテレン      | 2-メチルフェニル                      | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHAc             | 65%  | 159-160 |
| 166 | 4-メチルシテレン      | 3-メチルフェニル                      | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHAc             | 81%  | 140-141 |
| 167 | 4-メチルシテレン      | 4-メチルフェニル                      | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHAc             | 88%  | 157-158 |

## 【0080】 実施例168

2-{[3-[4-(4-ブロモフェニル)-2-フェニルイミノ]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}アミノ-2-オキソエチルアセテート

## 【化51】



実施例132で得られるアミノ化合物(1.21g)とトリエチルアミン(8.00mg)をテトラヒドロフラン(15ml)に懸濁し、窒素雰囲気下室温においてアセトキシアセチルクロリド(4.66mg)を滴下した。同温において30分攪拌の後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム-メタノール(97:3)]で精製し、標題化合物(1.1g)を得た。

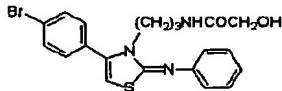
融点：156-159°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.56(2H, m), 1.64(3H, s), 3.35(2H, m), 3.90(2H, t, J=6.1), 4.46(2H, s), 5.79(1H, s), 7.00-7.10(3H, m), 7.24(2H, d, J=8.4), 7.34(2H, m), 7.58(2H, d, J=8.4), 8.01(1H, t, J=5.9)

## 実施例169

N-[3-[4-(4-ブロモフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル]-2-ヒドロキシアセトアミド

【化52】



上記実施例168で得られる化合物(1.1g)、5%水酸化ナトリウム水溶液(2m1)とメタノール(1.5m1)の混合物を室温において30分攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール(97:3))で精製し、標題化合物(1.04g)を得た。

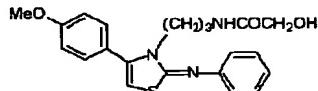
融点: 185-186°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.70 (2H, m), 2.52 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.88-3.95 (4H, m), 5.81 (1H, s), 7.04-7.12 (3H, m), 7.26 (2H, d, J=8.4), 7.34 (2H, m), 7.61 (2H, d, J=8.4), 7.68 (1H, m)

【0081】実施例170

2-ヒドロキシ-N-[3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル]アセトアミド

【化53】



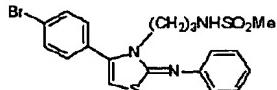
実施例9の方法で得られるN-[3-(3-アミノプロピル)-4-(4-メトキシフェニル)-チアゾール-2(3H)-イリデン]アニリン塩酸塩(1.2g)を用い、実施例168および実施例169の方法に従い反応を行い標題化合物(1.1g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.69 (2H, m), 2.74 (1H, t, J=5.5), 3.31 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.89-3.94 (4H, m), 5.75 (1H, s), 6.98 (2H, d, J=8.8), 7.05-7.11 (3H, m), 7.26-7.38 (4H, m), 7.74 (1H, m)

【0082】実施例171

N-[3-[4-(4-ブロモフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル]メタンスルホンアミド

【化54】



実施例132で得られるアミノ化合物(1.21g)とトリエチルアミン(800mg)をテトラヒドロフラン(1

50 50

融点: 132-134°C

5m1)に懸濁し、窒素雰囲気下室温において塩化メタンスルホニル(3.91mg)を滴下した。同温において30分攪拌の後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール(97:3))で精製し、標題化合物(1.04g)を得た。

融点: 128-134°C

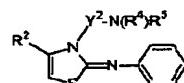
10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.69 (2H, m), 2.77 (3H, s), 3.13 (2H, m), 3.96 (2H, t, J=6.0), 5.84 (1H, s), 6.66 (1H, m), 7.06-7.13 (3H, m), 7.24 (2H, d, J=8.2), 7.36 (2H, m), 7.61 (2H, d, J=8.2)

【0083】実施例172~174

実施例171と同様の方法により、実施例132または実施例9の方法で得られるアミノ体と塩化メタンスルホニルまたは塩化p-トルエンスルホニルを反応させて表14に示されるスルホニアミド化合物を得た。

表14

【化55】



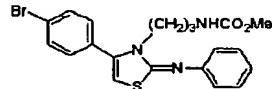
| 実験例 | R'         | Y=N(R''R'')S   | 收率  | 融点      |
|-----|------------|--|-----|---------|
| 172 | 4-ブロモフェニル  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> Me | 41% | 179-181 |
| 173 | 4-メトキシフェニル | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> Me | 41% | 120-122 |
| 174 | 4-メトキシフェニル | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> Me | 95% | 117-119 |

30 Tsはトシリル基を表す。

【0084】実施例175

メチル3-[4-(4-ブロモフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート

【化56】



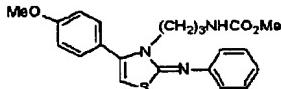
40 実施例132で得られるアミノ化合物(1.21g)とトリエチルアミン(800mg)をテトラヒドロフラン(1.5m1)に懸濁し、窒素雰囲気下、室温においてクロロ螺旋メチル(3.22mg)を滴下した。同温において30分攪拌の後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール(95:5))で精製し、標題化合物(1.05g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.62 (2H, m), 3.13 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=6.4), 5.77 (1H, s), 6.02 (1H, m), 7.03-7.10 (3H, m), 7.21-7.37 (4H, m), 7.56 (2H, d, J=8.4)

## 【0085】実施例176

メチル 3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート

## 【化57】



実施例9の方法で得られるアミノ化合物(1.2g)を用い、実施例175と同様の方法により標題化合物(6.98mg)を得た。

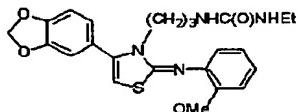
融点: 106-108°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.61 (2H, m), 3.16 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.93 (2H, t, J=6.3), 5.73 (1H, s), 6.11 (1H, m), 6.97 (2H, d, J=8.6), 7.04-7.12 (3H, m), 7.26-7.38 (4H, m)

## 【0086】実施例177

N-{3-[2-(2-メトキシフェニル)-4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)イミノチアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-N'-エチルウレア

## 【化58】



実施例67で得られるアミノ化合物(200mg)とトリエチルアミン(0.13ml)をN,N-ジメチルホルムアミド(4ml)に溶解し、窒素雰囲気下、冰浴中においてイソシアヌ酸エチル(3.8μl)を滴下した。同温において1.5時間攪拌の後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をジエチルエーテルより結晶化し、標題化合物(147mg)を得た。

融点: 134-136°C

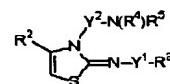
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.02 (3H, t, J=7.2), 1.54 (2H, m), 3.09-3.16 (4H, m), 3.84 (3H, s), 4.04 (2H, t, J=6.1), 4.29 (1H, m), 5.75 (1H, s), 6.05 (2H, s), 6.44 (1H, m), 6.83-6.86 (3H, m), 6.99-7.26 (4H, m)

## 【0087】実施例178~183

実施例177と同様の方法により、実施例9、実施例79または実施例108の方法で得られるアミノ体とイソシアヌ酸エチルまたはイソチオシアヌ酸エチルを反応させて表15に示されるウレアおよびチオウレア化合物を得た。

表15

## 【化59】

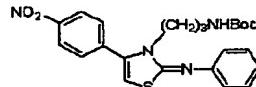


| 実施例 | R <sup>2</sup>     | Y <sup>1</sup> -R <sup>3</sup> | 收率   | 融点      |
|-----|--------------------|--------------------------------|------|---------|
| 178 | 4-メトキシフェニル         | フニル                            | 83%  | 126-132 |
| 179 | 3,4-(メチル-ジメチル)フェニル | 4-クロロ-2,5-ジメチルフェニル             | 70%  | 155-160 |
| 180 | 4-ブロモフェニル          | 4-クロロ-2,5-ジメチルフェニル             | 62%  | 152-158 |
| 181 | 4-メトキシフェニル         | フニル                            | 100% | 180-183 |
| 182 | 3,4-(メチル-ジメチル)フェニル | 4-クロロ-2,5-ジメチルフェニル             | 82%  | 176-177 |
| 183 | 4-ブロモフェニル          | 4-クロロ-2,5-ジメチルフェニル             | 76%  | 185-188 |

## 【0088】実施例184

(1) t-ブチル 3-[4-(4-ニトロフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート

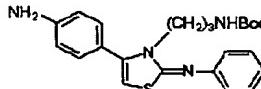
## 【化60】



参考例4で得られるt-ブチル 3-(アニリノカルボチオイルアミノ)プロピルカルバメート(6.2g)、2-ブロモ-4'-ニトロアセトフェノン(4.9g)とエタノール(50ml)の混合物を窒素雰囲気下加熱還流した。1時間後反応混合物を放冷し、生じた結晶を濾別し、標題化合物(8.84g)を臭化水素酸塩として得た。

(2) t-ブチル 3-[4-(4-アミノフェニル)-2-(フェニルイミノ)チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート

## 【化61】



上記(1)で得られた化合物(1g)、10%パラジウム/活性炭(200mg)とメタノール(50ml)の混合物を室温常圧において水素添加した。3時間後反応混合物をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール(9:2))で精製し、標題化合物(640mg)を得た。



53

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>MS | m/z | 分析法 | 保持時間(分) |
|-----------|----|-------------|-----|-----|---------|
| 186       |    | 397         | 398 | A   | 3.97    |
| 187       |    | 368         | 370 | A   | 3.56    |
| 188       |    | 398         | 400 | A   | 3.04    |
| 189       |    | 431         | 432 | A   | 3.04    |
| 190       |    | 430         | 439 | A   | 2.79    |

【0095】表16(その2)

54

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>MS | m/z | 分析法 | 保持時間(分) |
|-----------|----|-------------|-----|-----|---------|
| 196       |    | 426         | 427 | A   | 3.90    |
| 197       |    | 440         | 441 | A   | 2.94    |
| 198       |    | 454         | 455 | A   | 3.02    |
| 199       |    | 396         | 397 | A   | 3.16    |
| 200       |    | 341         | 342 | A   | 2.96    |

【0097】表16(その4)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>MS | m/z | 分析法 | 保持時間(分) |
|-----------|----|-------------|-----|-----|---------|
| 191       |    | 396         | 397 | A   | 2.70    |
| 192       |    | 418         | 419 | A   | 3.35    |
| 193       |    | 462         | 463 | A   | 3.70    |
| 194       |    | 398         | 399 | A   | 3.08    |
| 195       |    | 413         | 413 | A   | 2.88    |

【0096】表16(その3)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>MS | m/z | 分析法 | 保持時間(分) |
|-----------|----|-------------|-----|-----|---------|
| 201       |    | 426         | 426 | A   | 3.90    |
| 202       |    | 401         | 402 | A   | 3.68    |
| 203       |    | 409         | 410 | A   | 3.84    |
| 204       |    | 393         | 393 | A   | 2.87    |
| 205       |    | 410         | 420 | A   | 2.49    |

【0098】表16(その5)

【0099】

55

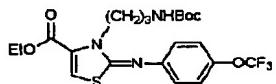
| 実験例<br>番号 | 構造 | Exact<br>m/z | $\Delta m/z$ | 分析法 | 保持時間<br>(分) |
|-----------|----|--------------|--------------|-----|-------------|
| 206       |    | 358          | 360          | A   | 3.04        |
| 207       |    | 371          | 372          | A   | 3.01        |

## 【0100】実施例 208

N-[3-(3-アミノプロピル)-4-[(ベンジルオキシ)メチル]チアゾール-2(3H)-イリデン]-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン

(1) チル 3-{3-[*t*-ブチルアミノ]プロピル}-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミノ}-2,3-ジヒドロチアゾール-4-カルボキシレート

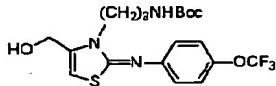
## 【化66】



参考例 40 で得た、*t*-ブチル 3-{[4-(トリフルオロメトキシ)アミニノカルボチオイル]アミノ}プロピルカルバメート(10.0 g)、2-ブロモビルビン酸エチル(3.29 m1)とエタノール(50 m1)を用い、実施例 10(1)と同様に反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン-酢酸エチル(5:1)]で精製し、標題化合物(7.71 g)を白色個体として得た。

【0101】(2) *t*-ブチル 3-[4-(ヒドロキシメチル)-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミノ}チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート

## 【化67】

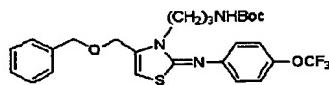


水素化リチウムアルミニウム(1.0 g)をテトラヒドロフラン(200 m1)に懸濁し、窒素雰囲気下、氷浴中ににおいて上記(2)で得た化合物(3.0 g)のテトラヒドロフラン(100 m1)溶液を滴下した。1時間後反応混合物に水を加え過剰の水素化リチウムアルミニウムをつぶした後、10N水酸化ナトリウム水溶液を加えた。生じたスラリーを硫酸ナトリウムで乾燥の後、濾液を減圧濃縮し標題化合物(2.61 g)を得た。

【0102】(3) *t*-ブチル 3-[4-[(ベンジルオキシ)メチル]-2-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミノ}チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート

56

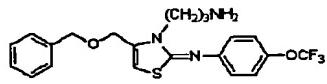
## 【化68】



上記(2)で得られた化合物(313 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(3 m1)に溶解し、窒素雰囲気下、氷浴中において水素化ナトリウム(56 mg、60%オイルディスペーション)を添加し30分間攪拌した。反応混合物に臭化ベンジル(179 mg)を加え室温に戻し1時間攪拌した。反応混合物を氷冷下10%クエン酸水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン-酢酸エチル(5:1)]で精製し、標題化合物(137 mg)をオイルとして得た。

【0103】(4) N-[3-(3-アミノプロピル)-4-[(ベンジルオキシ)メチル]チアゾール-2(3H)-イリデン]-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン

## 【化69】



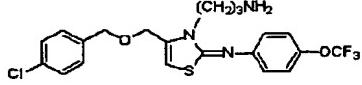
上記(3)で得られた化合物(137 mg)を用い、実施例 9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(133 mg)を塩酸塩として得た。

L C / M S : 438 (M<sup>+</sup>)、保持時間 3.52 min (条件A)

## 【0104】実施例 209

N-[3-(3-アミノプロピル)-4-[(4-クロロベンジルオキシ)メチル]チアゾール-2(3H)-イリデン]-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン

## 【化70】



実施例 208(2)で得られた化合物(313 mg)と4-クロロベンジルブロマイド(216 mg)を用い、実施例 208(3)、(4)と同様に反応を行い、標題化合物(152 mg)を塩酸塩として得た。

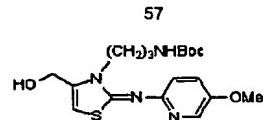
L C / M S : m/z = 472 (M<sup>+</sup>)、保持時間 3.72 min (条件A)

## 【0105】実施例 210

N-[3-(3-アミノプロピル)-4-[(ベンジルオキシ)メチル]チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-メトキシ-2-ピリジンアミン

(1) *t*-ブチル 3-[4-(ヒドロキシメチル)-2-{[5-(メトキシ-2-ピリジル)イミノ]チアゾール-3(2H)-イル}プロピルカルバメート

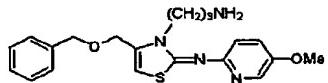
## 【化71】



参考例62で得た、*t*-ブチル3-[(5-メトキシ-2-ピリジルアミノカルボチオイル)アミノ]プロピルカルバメート(10.0 g)を用い、実施例208(1)、(2)と同様に反応を行い、標題化合物(4 g)を淡黄色個体として得た。

【0106】(2) N-[3-(3-アミノプロピル)-4-[(ベンジルオキシ)メチル]チアゾール-2(3H)-イリデン]-5-メトキシ-2-ピリジンアミン

【化72】



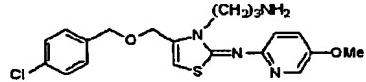
上記(1)で得られた化合物(283 mg)を用い、実施例208(3)、(4)と同様に反応を行い、標題化合物(128 mg)を塩酸塩として得た。

LC/MS: m/z = 385 (MH<sup>+</sup>)、保持時間2.9 9 min (条件A)

【0107】実施例211

N-[3-(3-アミノプロピル)-4-{{[(4-クロロベンジル)オキシ]メチル}チアゾール-2(3H)-イリデン}-5-メトキシ-2-ピリジンアミン

【化73】



実施例210(1)で得られた化合物(276 mg)を用い、実施例208(3)、(4)と同様に反応を行い、標題化合物(92 mg)を塩酸塩として得た。

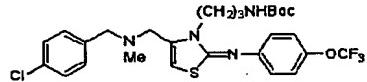
LC/MS: m/z = 419 (MH<sup>+</sup>)、保持時間3.2 1 min (条件A)

【0108】実施例212

N-[3-(3-アミノプロピル)-4-{{[(4-クロロベンジル)(メチル)アミノ]メチル}チアゾール-2(3H)-イリデン}-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン

(1) *t*-ブチル3-[4-{{[(4-クロロベンジル)(メチル)アミノ]メチル}-2-[(トリフルオロメトキシ)フェニル]イミノ}チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート

【化74】



実施例208(2)で得た化合物(300 mg)とトリエチルアミン(101 mg)をテトラヒドロフラン(30 ml)に溶解し、氷冷下塩化メタンスルホニル(115 mg)を滴下した。同温において1.5時間攪拌後、反応混合物にN-メチル-4-クロロベンジルアミン(1.04 g)

10

20

40

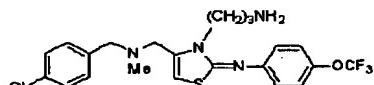
50

58

を滴下しさらに1時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン-酢酸エチル(2:1)]で精製し、標題化合物(83 mg)を油状物として得た。

【0109】(2) N-[3-(3-アミノプロピル)-4-{{[(4-クロロベンジル)(メチル)アミノ]メチル}チアゾール-2(3H)-イリデン}-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン

【化75】



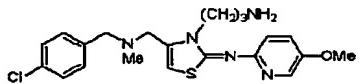
上記(1)で得られた化合物(80 mg)を用い、実施例9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(83 mg)を塩酸塩として得た。

LC/MS: m/z = 485 (MH<sup>+</sup>)、保持時間3.4 3 min (条件A)

【0110】実施例213

N-[3-(3-アミノプロピル)-4-{{[(4-クロロベンジル)(メチル)アミノ]メチル}チアゾール-2(3H)-イリデン}-5-メトキシ-2-ピリジンアミン

【化76】



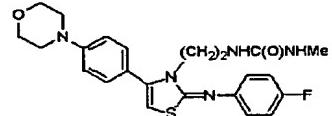
実施例210(1)で得た化合物(200 mg)を用い、実施例212と同様に反応を行い、標題化合物(145 mg)を塩酸塩として得た。

LC/MS: m/z = 432 (MH<sup>+</sup>)、保持時間2.83 3 min (条件A)

【0111】実施例214

N-メチル-N'-{2-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル}エチルウレア

【化77】



実施例194で得られたアミノ化合物(25 g)、塩酸塩、メチルイソシアネート(3.1 g)とトリエチルアミン(50 ml)を用い、実施例177と同様に反応を行い、メタノールから結晶化し標題化合物(12.93 g)を得た。

融点: 191-194°C

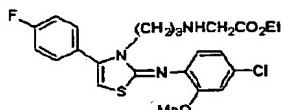
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.66 (3H, d, J=4.7), 3.24 (4H, t, J=4.8), 3.43 (2H, m), 3.86-3.89 (6H, m), 5.10-

5.60 (2H, m), 5.73 (1H, s), 6.95 (2H, d, J=8.8), 7.03-7.05 (4H, m), 7.27 (2H, dd, J=1.9, J=8.2).

【0112】実施例 215

エチル N-{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}グリシネート

【化78】



実施例 106 で得られる化合物(2.5g、フリーアミノ体)、トリエチルアミン(9.78m1)をテトラヒドロフラン(250m1)に溶解し、氷冷下40分かけてブロモ酢酸エチル(7.21m1)のテトラヒドロフラン(60m1)溶液を滴下した。その後室温において一晩攪拌の後、反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム-メタノール(30:1)]で精製し、標題化合物(2.47g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.23 (3H, t, J=7.2), 1.77 (2H, m), 2.54 (2H, t, J=6.8), 3.26 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.94 (2H, t, J=7.2), 4.13 (2H, q, J=7.2), 5.75 (1H, s), 6.90-6.98 (3H, m), 7.14 (2H, dd, J=8.4, J=8.6), 7.37 (2H, dd, J=5.3, J=8.6)

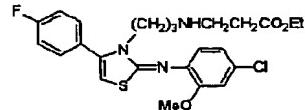
LC/MS : m/z = 478 (MH<sup>+</sup>)、保持時間 3.6

1m i n (条件A)

【0113】実施例 216

エチル N-{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-β-アラニネート

【化79】



実施例 106 で得られる化合物(1.74g、フリーアミノ体)をエタノール(10m1)に溶解し、氷冷下15分かけてアクリル酸エチル(0.48m1)のエタノール(30m1)溶液を滴下した。その後室温において一晩攪拌の後、反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム-メタノール(30:1)]で精製し、標題化合物(1.87g)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.23 (3H, t, J=7.2), 1.77 (2H, m), 2.40 (2H, t, J=6.8), 2.57 (2H, t, J=6.8), 2.77 (2H, t, J=6.8), 3.83 (3H, s), 3.93 (2H, t, J=7.2),

4.09 (2H, q, J=7.2), 5.76 (1H, s), 6.90-6.97 (3H, m), 7.14 (2H, dd, J=8.6, J=8.6), 7.36 (2H, dd, J=5.3, J=8.6).

LC/MS : m/z = 492 (MH<sup>+</sup>)、保持時間 3.6  
0m i n (条件A)

【0114】実施例 217

N-{3-[4-(4-フルオロフェニル)-2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}グアニジン

(1) N,N' -ジ-tert-ブトキシカルボニル-N'-(3-[4-(4-フルオロフェニル)-2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル)グアニジン

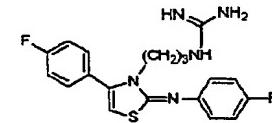
【化80】



実施例 116 で得られた化合物(8.37mg、フリーアミノ体)をエタノール(10m1)に溶解し、窒素雰囲気下、室温において1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルイソチオウレア(6.39mg)を添加し7時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン-酢酸エチル(5:1)]で精製し、標題化合物(1.12g)を得た。

【0115】(2) N-{3-[4-(4-フルオロフェニル)-2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}グアニジン

【化81】



上記(1)で得られた化合物(1.12g)を用い、実施例9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(9.05mg)を塩酸塩として得た。

LC/MS : m/z = 388 (MH<sup>+</sup>)、保持時間 2.8  
1m i n (条件A)

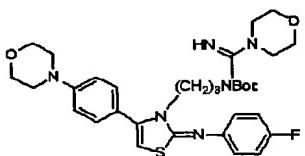
【0116】実施例 218

N-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-4-モルホリンカルボオキシミダミド

(1) tert-ブチル 3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル[イミノ(モルホリノ)メチル]カルバメート

【化82】

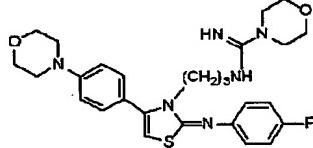
61



実施例 195 で得られた化合物(522 mg、塩酸塩)をテトラヒドロフラン(30 ml)に懸濁し、窒素雰囲気下、室温において K a t r i t z k y, A.R. らの方法 (J. Org. Chem., 2000, 65, 8080-8082)により合成した 1-(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-モルホリノメタンイミン(1.16 g)を加え一晩攪拌した。反応混合物に 10%炭酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をテトラヒドロフラン(30 ml)に溶解し、窒素雰囲気下室温において二炭酸ジt-ブチル(240 mg)を加え、室温において 6 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム-メタノール(95:5)]で精製し、標題化合物(540 mg)を得た。

【0117】 (2) N-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-4-モルホリンカルボキシイミダミド

## 【化83】



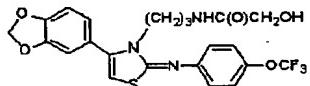
上記(1)で得られた化合物(535 mg)を用い、実施例 9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(467 mg)を得た。

LC/MS : m/z = 525 (MH<sup>+</sup>)、保持時間 2.9 8 min (条件A)

## 実施例 219

N-{3-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2-[(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イミノ]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-2-ヒドロキシアセトアミド

## 【化84】



実施例 77 で得られる化合物(600 mg、フリーアミノ体)、2-ヒドロキシ酢酸(156 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-1-水和物(315 mg)と N,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物に、塩酸 1

50

62

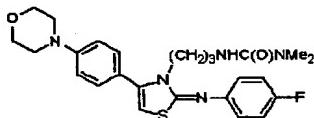
-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(394 mg)を添加し、室温において一晩攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をイソプロピルアルコールから結晶化し、標題化合物(458 mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.67 (2H, m), 3.00 (2H, m), 3.71 (2H, d, J=5.7), 3.81 (2H, t, J=7.9), 5.41 (1H, t, J=5.7), 6.11 (2H, s), 6.18 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.1), 7.01-7.11 (4H, m), 7.30 (2H, d, J=8.4), 7.71 (1H, m)  
LC/MS : m/z = 496 (MH<sup>+</sup>)、保持時間 3.4 9 min (条件A)

## 【0118】実施例 220

N'-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-N,N-ジメチルウレア

## 【化85】



20

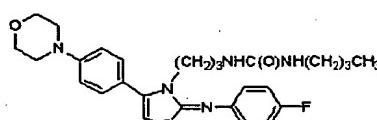
コンビナトリアル的手法で合成した。すなわち、実施例 195 で得られる化合物(フリーアミノ体)のテトラヒドロフラン溶液(45.3 μmol / ml) 1 ml にトリエチルアミンのテトラヒドロフラン溶液(118 μmol / ml)(500 μl)と N,N-ジメチルカルバモイルクライドのテトラヒドロフラン溶液(58.9 μmol / ml) 1 ml を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物にトリスアミン樹脂(Argonaut 社)約 10 mg とイソシアネート樹脂(Argonaut 社)約 20 mg を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過物をクロロホルム(1 ml)で 2 回洗浄後、濾液を饱和炭酸水素ナトリウム水溶液(2 ml)、続いて水(2 ml)で 2 回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムの入ったフィルターを通して、クロロホルム(1 ml)で 2 回洗い込み、濾液を濃縮し表題化合物(18 mg)を得た。

LC/MS : m/z = 484 (MH<sup>+</sup>)、保持時間 3.2 9 min (条件A)

## 【0119】実施例 221

N-ブチル-N'-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}ウレア

## 【化86】



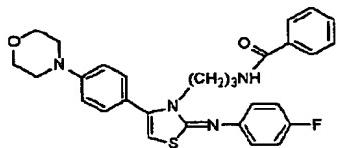
コンビナトリアル的手法で合成した。すなわち、実施例195で得られる化合物(フリーアミノ体)のテトラヒドロフラン溶液( $45.3 \mu\text{mol}/\text{mL}$ )1mLにn-ブチルイソシアネートのテトラヒドロフラン溶液( $58.9 \mu\text{mol}/\text{mL}$ )1mLを加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物にトリスーアミン樹脂(Argonaut社)約10mgとイソシアネート樹脂(Argonaut社)約20mgを加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過物をクロロホルム(1mL)で2回洗浄後、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2mL)、続いて水(2mL)で2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムの入ったフィルターを通し、クロロホルム(1mL)で2回洗い込み、濾液を濃縮し表題化合物(2.2mg)を得た。

LC/MS :  $m/z = 512 (\text{MH}^+)$ 、保持時間3.649min(条件A)

【0120】実施例222

N-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}ベンズアミド

【化87】



コンビナトリアル的手法で合成した。すなわち、実施例195で得られる化合物(フリーアミノ体)のテトラヒドロフラン溶液( $45.3 \mu\text{mol}/\text{mL}$ )1mLに安息香酸のテトラヒドロフラン溶液( $58.9 \mu\text{mol}/\text{mL}$ )1mL、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-1-水和物のテトラヒドロフラン溶液( $118 \mu\text{mol}/\text{mL}$ )500 $\mu\text{l}$ と塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミドのテトラヒドロフラン懸濁液( $11.8 \mu\text{mol}/\text{mL}$ )500 $\mu\text{l}$ を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にクロロホルム(2.5mL)を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2mL)、続いて水(2mL)で2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムの入ったフィルターを通し、クロロホルム(1mL)で2回洗い込み、濾液を濃縮し表題化合物2.3mgを得た。

LC/MS :  $m/z = 517 (\text{MH}^+)$ 、保持時間3.55min(条件A)

【0121】実施例223～312

以下、対応するアミノ化合物を用いて、反応を行い表17に示される化合物を得た。

表17(その1)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact MS | $m/z$ | 分析法 | 保持<br>時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|----|----------|-------|-----|-----------------|-----------|
| 223       |    | 489      | 490   | A   | 3.40            | 153       |
| 224       |    | 483      | 484   | A   | 4.02            | 153       |
| 225       |    | 508      | 608   | A   | 3.31            | 153       |
| 226       |    | 558      | 559   | B   | 3.73            | 153       |

【0122】表17(その2)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>MS | $m/z$ | 分析法 | 保持<br>時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|----|-------------|-------|-----|-----------------|-----------|
| 227       |    | 479         | 480   | A   | 3.56            | 153       |
| 228       |    | 507         | 608   | A   | 3.83            | 153       |
| 229       |    | 504         | 605   | A   | 3.91            | 153       |
| 230       |    | 494         | 495   | A   | 3.18            | 222       |

【0123】表17(その3)

65

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact MS<br>m/z | 分析法 | 保持<br>時間<br>(分) | 参考<br>文献例 |
|-----------|----|-----------------|-----|-----------------|-----------|
| 231       |    | 482<br>483      | A   | 3.52            | 222       |
| 232       |    | 510<br>511      | A   | 3.76            | 222       |
| 233       |    | 509<br>510      | A   | 3.70            | 158       |
| 234       |    | 551<br>552      | A   | 3.62            | 158       |

66

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact MS<br>m/z | 分析法 | 保持<br>時間<br>(分) | 参考<br>文献例 |
|-----------|----|-----------------|-----|-----------------|-----------|
| 240       |    | 530<br>531      | A   | 3.66            | 220       |
| 241       |    | 512<br>513      | A   | 3.30            | 220       |
| 242       |    | 484<br>485      | A   | 3.27            | 222       |
| 243       |    | 528<br>529      | A   | 3.30            | 222       |
| 244       |    | 514<br>515      | A   | 3.51            | 222       |

【0124】表17(その4)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact MS<br>m/z | 分析法 | 保持<br>時間<br>(分) | 参考<br>文献例 |
|-----------|----|-----------------|-----|-----------------|-----------|
| 235       |    | 541<br>542      | A   | 3.95            | 158       |
| 236       |    | 563<br>564      | A   | 3.54            | 153       |
| 237       |    | 507<br>508      | A   | 3.34            | 153       |
| 238       |    | 550<br>551      | A   | 3.67            | 158       |
| 239       |    | 526<br>527      | A   | 3.41            | 220       |

【0125】表17(その5)

【0126】表17(その6)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact MS<br>m/z | 分析法 | 保持<br>時間<br>(分) | 参考<br>文献例 |
|-----------|----|-----------------|-----|-----------------|-----------|
| 245       |    | 487<br>488      | A   | 2.85            | 222       |
| 246       |    | 546<br>547      | A   | 3.68            | 222       |
| 247       |    | 573<br>574      | A   | 3.45            | 222       |
| 248       |    | 510<br>511      | A   | 3.40            | 175       |
| 249       |    | 483<br>484      | A   | 3.76            | 175       |

【0127】表17(その7)

67

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact MS<br>m/z | 分析法 | 保持<br>時間<br>(分) | 参考<br>文献例 |
|-----------|----|-----------------|-----|-----------------|-----------|
| 250       |    | 484 485         | A   | 3.52            | 210       |
| 251       |    | 504 505         | A   | 3.38            | 210       |
| 252       |    | 488 489         | A   | 2.14            | 215       |
| 253       |    | 512 513         | A   | 3.18            | 216       |
| 254       |    | 433 434         | A   | 3.10            | 217       |

【0128】表17(その8)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact MS<br>m/z | 分析法 | 保持<br>時間<br>(分) | 参考<br>文献例 |
|-----------|----|-----------------|-----|-----------------|-----------|
| 255       |    | 454 455         | A   | 2.90            | 217       |
| 256       |    | 457 458         | A   | 2.94            | 218       |
| 257       |    | 522 523         | A   | 3.13            | 218       |
| 258       |    | 462 463         | A   | 3.48            | 177       |

【0129】表17(その9)

68

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact MS<br>m/z | 分析法 | 保持<br>時間<br>(分) | 参考<br>文献例 |
|-----------|----|-----------------|-----|-----------------|-----------|
| 259       |    | 482 483         | A   | 3.68            | 177       |
| 260       |    | 474 475         | A   | 3.30            | 177       |
| 261       |    | 482 483         | A   | 3.74            | 177       |
| 262       |    | 588 587         | B   | 2.81            | 177       |
| 263       |    | 480 481         | A   | 3.42            | 177       |

【0130】表17(その10)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact MS<br>m/z | 分析法 | 保持<br>時間<br>(分) | 参考<br>文献例 |
|-----------|----|-----------------|-----|-----------------|-----------|
| 264       |    | 492 493         | A   | 4.02            | 177       |
| 265       |    | 509 510         | A   | 2.21            | 177       |
| 266       |    | 442 443         | A   | 2.28            | 177       |
| 267       |    | 488 489         | A   | 3.24            | 177       |

【0131】表17(その11)

69

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact MS<br>m/z | 分析法 | 保持<br>時間<br>(分) | 参考<br>文献例 |
|-----------|----|-----------------|-----|-----------------|-----------|
| 268       |    | 432 439         | A   | 3.39            | 177       |
| 269       |    | 454 455         | A   | 3.27            | 177       |
| 270       |    | 440 441         | A   | 3.00            | 177       |
| 271       |    | 470 471         | A   | 3.48            | 177       |

【0132】表17(その12)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact MS<br>m/z | 分析法 | 保持<br>時間<br>(分) | 参考<br>文献例 |
|-----------|----|-----------------|-----|-----------------|-----------|
| 272       |    | 487 488         | A   | 3.04            | 177       |
| 273       |    | 502 503         | A   | 3.14            | 177       |
| 274       |    | 484 485         | A   | 3.58            | 177       |
| 275       |    | 508 509         | A   | 3.69            | 177       |

【0133】表17(その13)

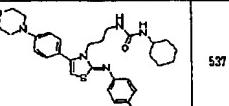
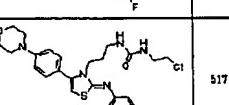
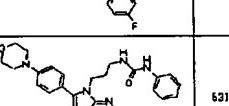
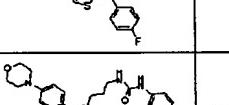
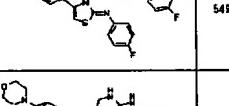
70

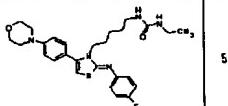
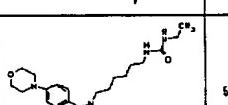
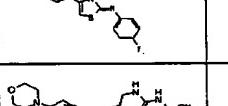
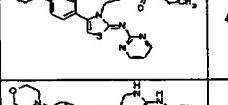
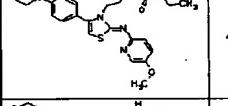
| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact MS<br>m/z | 分析法 | 保持<br>時間<br>(分) | 参考<br>文献例 |
|-----------|----|-----------------|-----|-----------------|-----------|
| 276       |    | 536 537         | A   | 3.08            | 177       |
| 277       |    | 588 587         | A   | 3.78            | 177       |
| 278       |    | 558 557         | A   | 3.08            | 177       |
| 279       |    | 549 550         | A   | 3.08            | 177       |

【0134】表17(その14)

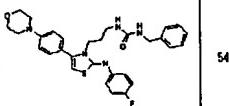
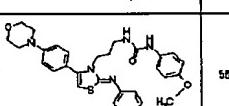
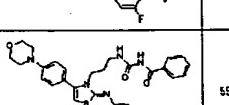
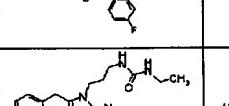
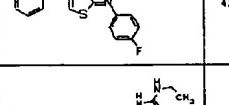
| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact MS<br>m/z | 分析法 | 保持<br>時間<br>(分) | 参考<br>文献例 |
|-----------|----|-----------------|-----|-----------------|-----------|
| 280       |    | 469 470         | A   | 2.33            | 177       |
| 281       |    | 483 484         | A   | 3.28            | 177       |
| 282       |    | 541 542         | A   | 3.40            | 177       |
| 283       |    | 474 475         | A   | 3.38            | 177       |
| 284       |    | 539 540         | A   | 3.98            | 221       |

【0135】表17(その15)

| 実施例<br>番号 | 構造  | Exact MS<br>m/e | 分析法 | 保持<br>時間<br>(分) | 参考<br>文献 |
|-----------|---|-----------------|-----|-----------------|----------|
| 285       |  | 537 538         | A   | 3.78            | 221      |
| 286       |  | 517 518         | A   | 3.47            | 221      |
| 287       |  | 531 532         | A   | 3.88            | 221      |
| 288       |  | 549 550         | A   | 3.73            | 221      |
| 289       |  | 579 580         | A   | 3.99            | 221      |

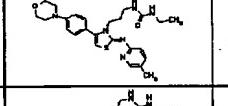
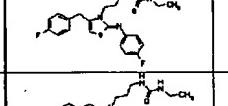
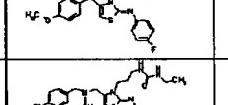
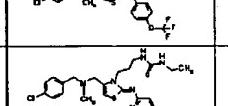
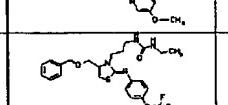
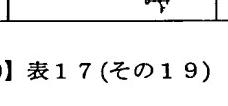
| 実施例<br>番号 | 構造   | Exact MS<br>m/e | 分析法 | 保持<br>時間<br>(分) | 参考<br>文献 |
|-----------|--|-----------------|-----|-----------------|----------|
| 285       |  | 511 512         | A   | 3.38            | 221      |
| 288       |  | 525 526         | A   | 3.45            | 221      |
| 297       |  | 487 488         | A   | 3.13            | 221      |
| 298       |  | 495 497         | A   | 3.40            | 221      |
| 299       |  | 471 473         | A   | 3.03            | 221      |

【0136】表17(その16)

| 実施例<br>番号 | 構造  | Exact MS<br>m/e | 分析法 | 保持<br>時間<br>(分) | 参考<br>文献 |
|-----------|---|-----------------|-----|-----------------|----------|
| 290       |  | 545 546         | A   | 3.70            | 221      |
| 291       |  | 581 582         | A   | 3.60            | 221      |
| 292       |  | 559 560         | A   | 3.62            | 221      |
| 293       |  | 412 413         | A   | 3.40            | 221      |
| 294       |  | 497 498         | A   | 2.42            | 221      |

【0137】表17(その17)

【0138】表17(その18)

| 実施例<br>番号 | 構造   | Exact MS<br>m/e | 分析法 | 保持<br>時間<br>(分) | 参考<br>文献 |
|-----------|--|-----------------|-----|-----------------|----------|
| 300       |  | 480 481         | A   | 3.37            | 221      |
| 301       |  | 430 431         | A   | 3.43            | 221      |
| 302       |  | 442 443         | A   | 3.43            | 221      |
| 303       |  | 555 556         | A   | 3.30            | 221      |
| 304       |  | 502 503         | A   | 3.25            | 221      |
| 305       |  | 608 609         | A   | 3.85            | 221      |

【0139】表17(その19)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact MS<br>m/z | 分析法 | 保持<br>時間<br>(分) | 参考<br>文献例 |
|-----------|----|-----------------|-----|-----------------|-----------|
| 308       |    | 542 543         | A   | 3.93            | 221       |
| 307       |    | 455 456         | A   | 3.54            | 221       |
| 308       |    | 480 490         | A   | 2.74            | 221       |
| 309       |    | 508 509         | A   | 3.64            | 175       |
| 310       |    | 545 546         | A   | 3.58            | 220       |

【0140】表17(その20)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact MS<br>m/z | 分析法 | 保持<br>時間<br>(分) | 参考<br>文献例 |
|-----------|----|-----------------|-----|-----------------|-----------|
| 311       |    | 525 526         | A   | 3.27            | 220       |
| 312       |    | 489 500         | A   | 3.46            | 221       |

## 【0141】実施例313～319

以下、対応するBocで保護されたアミノ化合物を用いて、実施例150と同様の反応により、表18に示される化合物を得た。表18(その1)

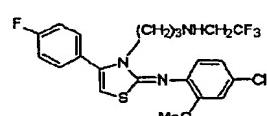
| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact MS<br>m/z | 分析法 | 保持時間<br>(分) |
|-----------|----|-----------------|-----|-------------|
| 313       |    | 405             | 406 | A 3.24      |
| 314       |    | 433             | 434 | A 3.49      |
| 315       |    | 448             | 450 | A 3.41      |
| 316       |    | 483             | 484 | A 3.42      |
| 317       |    | 483             | 484 | A 3.55      |

【0142】表18(その2)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact MS<br>m/z | 分析法 | 保持時間<br>(分) |
|-----------|----|-----------------|-----|-------------|
| 318       |    | 455             | 456 | A 3.07      |
| 319       |    | 470             | 471 | A 3.02      |

## 【0143】実施例320

4-クロロ-N-[4-(4-フルオロフェニル)-3-{3-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]プロピル}チアゾール-2(3H)-イリデン]-2-メトキシアニリン  
【化88】



実施例106で得られる化合物(1.0 g、フリーアミノ体)、トリエチルアミン(0.72 m l)とテトラヒドロフラン(5 m l)の混合物に2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルfonyeート(5.92 m g)を加え窒素雰囲気下2時間還流した後、反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[ n-ヘキサン-酢酸エチル(8 : 15)]で精製し、標題化合物(8.0 mg)を油状物として得た。

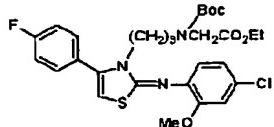
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.72 (2H, m), 2.64 (2H, t, J=6.6), 3.04 (2H, q, J=9.5), 3.82 (3H, s), 3.95 (2H, t, J=6.8), 5.77 (1H, s), 6.90-6.98 (3H, m), 7.15 (2H, dd, J=8.8, J=8.6), 7.36 (2H, dd, J=5.3, J=8.8).

LC/MS : m/z = 474 (MH<sup>+</sup>)、保持時間3.68 min(条件A)

【0144】実施例321

2-( {3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}アミノ)エタノール  
(1) チル N-(tert-ブロトキシカルボニル)-N-{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}グリシンエート

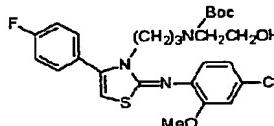
【化89】



実施例215で得られる化合物(24.6 g)のテトラヒドロフラン(150 ml)溶液に二炭酸ジtert-ブチル(11.26 g)を加え、室温において2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、標題化合物(27.7 g)を油状物として得た。

【0145】(2) tert-ブチル 3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル(2-ヒドロキシエチル)カルバメート

【化90】

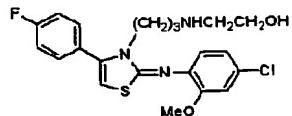


上記(1)で得られた化合物(3 g)のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液に水素化ほう素リチウム(170 mg)を加え、室温において一晩攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン-酢酸エチル(1 : 1)]で精製し、標題化合物(2.14 g)をアモルファスとして得た。

【0146】(3) 2-( {3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}アミノ)エタノ

ール

【化91】



上記(2)で得られた化合物(850 mg)を用い、実施例9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(758 mg)を塩酸塩として得た。

【化92】  
10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.02 (2H, m), 2.89 (4H, m), 3.63 (2H, t, J=5.3), 3.89 (3H, s), 4.20 (2H, m), 6.93 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J=2.2, J=8.4), 7.35-7.44 (4H, m), 7.67 (2H, dd, J=8.6, J=5.3), 9.10 (2H, br s).

LC/MS : m/z = 436 (MH<sup>+</sup>)、保持時間3.18 min(条件A)

【0147】実施例322

3-{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}アミノ)-1-ブロパノール

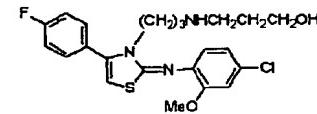
【化93】  
20 (1) エチル N-(tert-ブロトキシカルボニル)-N-{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-β-アラニネート

【化92】  
F  
|  
C6H4-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Et  
|  
MeO

30 実施例216で得られるアミノ化合物(1.87 g)を用い、実施例321(1)と同様の方法により標題化合物(2.16 g)を油状物として得た。

【0148】(2) 3-{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}アミノ)-1-ブロパノール

【化93】



上記(1)で得られた化合物(1.3 g)を用い、実施例321(2)、(3)と同様に反応を行い、標題化合物(889 mg)を塩酸塩として得た。

LC/MS : m/z = 450 (MH<sup>+</sup>)、保持時間3.21 min(条件A)

【0149】実施例323～326

以下、対応するエステル化合物を用いて、実施例321(2)と同様の反応により、表19に示される化合物を得た。

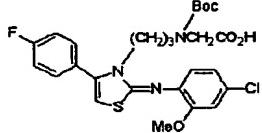
表 19

| 实验例<br>番号 | 描述 | Exact MS | e/z | 分析法 | 保持时间<br>(分) |
|-----------|----|----------|-----|-----|-------------|
| 323       |    | 499      | 500 | A   | 3.10        |
| 224       |    | 624      | 515 | A   | 3.45        |
| 325       |    | 432      | 413 | A   | 3.01        |
| 326       |    | 509      | 510 | A   | 3.48        |

### 【0150】実施例 327

N-[3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}グリシン  
 (1) N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-[3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}グリシン

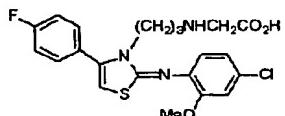
【化94】



実施例 3 2 1(1)で得られた化合物(3 g)のエタノール(5 ml)溶液に4 N-水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)を滴下し、室温において4時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、10%クエン酸水溶液で酸性とし酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、標題化合物(2.92 g)を泡状物質として得た。

[0151] (2) N-{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}グリシン

1495



上記(1)で得られた化合物(6.65 mg)を用い、実施例9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(5.77 mg)を塩酸塩として得た。

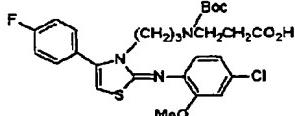
LC/MS:  $m/z = 450$  ( $MH^+$ )、保持時間3.20 min(条件A).

### 【0152】実施例 328

N-{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-β-アラニン

(1) N-(tert-ブキシカルボニル)-N-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チゾール-3(2H)-イル]プロピル}-β-アラニン

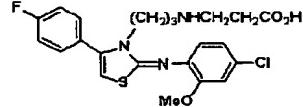
【化96】



20 実施例 322(1)で得られたエステル化合物(850mg)を用い、実施例327(1)と同様に反応を行い、標題化合物(715mg)を泡状物質として得た。

【0153】 (2) N-{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}- $\beta$ -アラニン

【化97】



上記(1)で得られた化合物(700mg)を用い、実施例9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(588mg)を塩酸塩として得た。

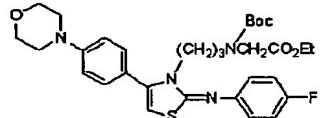
LC/MS : m/z = 464 (MH<sup>+</sup>)、保持時間 3.26 min (条件A)。

【0154】実施例329

N- { 3 - [ 2 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) イミノ ] - 4 - [ 4 - ( モルホリノ ) フェニル ] チアゾール - 3 ( 2 H ) - イル } プロピル } グリシン

40 (1) エチル N-(tert-ブキシカルボニル)-  
N-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-  
[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イ  
ル]プロピル}グリシネット

【化98】

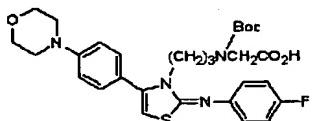


50 実施例 252 で得られるアミノ化合物(3.3 g)を用

い、実施例321(1)と同様の方法により標題化合物(4.1g)を油状物として得た。

【0155】 (2) N-(tert-ブロキカルボニル)-N-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}グリシン

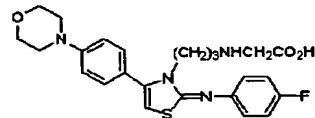
【化99】



上記(1)で得られた化合物(4.1g)を用い、実施例327(1)と同様に反応を行い、標題化合物(3.0g)を泡状物質として得た。

(3) N-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}グリシン

【化100】



上記(2)で得られた化合物(3.0mg)を用い、実施例9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(3.1mg)を塩酸塩として得た。

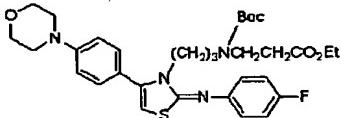
LC/MS : m/z = 471 (MH<sup>+</sup>)、保持時間2.9 2 min (条件A)

【0156】 実施例330

N-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-β-アラニン

(1) エチル N-(tert-ブロキカルボニル)-N-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-β-アラニート

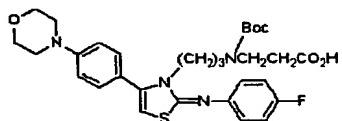
【化101】



実施例253で得られるアミノ化合物(9.00mg)を用い、実施例321(1)と同様の方法により標題化合物(1.08g)を油状物として得た。

(2) N-(tert-ブロキカルボニル)-N-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-β-アラニン

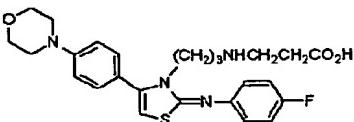
【化102】



上記(1)で得られた化合物(1.08g)を用い、実施例327(1)と同様に反応を行い、標題化合物(8.00m g)を泡状物質として得た。

【0157】 (3) N-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-β-アラニン

【化103】



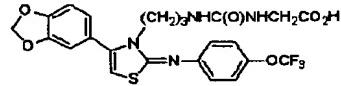
上記(2)で得られた化合物(3.00mg)を用い、実施例9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(3.10mg)を塩酸塩として得た。

LC/MS : m/z = 485 (MH<sup>+</sup>)、保持時間3.1 3 min (条件A)

【0158】 実施例331

N-{[3-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2-[(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イミノ]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}アミノ)カルボニル]グリシン

【化104】



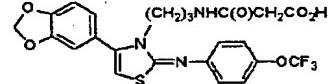
実施例277で得られた化合物(8.00mg)を用い、実施例327(1)と同様に反応を行い、酢酸エチルより結晶化し標題化合物(7.26mg)を得た。

LC/MS : m/z = 539 (MH<sup>+</sup>)、保持時間3.5 0 min (条件A)

【0159】 実施例332

3-{[3-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2-[(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)イミノ]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}アミノ)-3-オキソプロパノイック アシッド

【化105】



実施例234で得られた化合物(8.00mg)を用い、実施例327(1)と同様に反応を行い、酢酸エチルより結晶化し標題化合物(7.26mg)を得た。

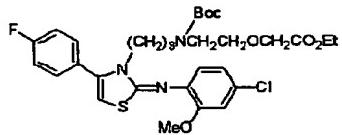
LC/MS : m/z = 524 (MH<sup>+</sup>)、保持時間3.5  
5 min (条件A)

【0160】実施例333

[2-{(3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}アミノエトキシ]アセティックアシッド

(1) エチル [2-((tert-ブトキシカルボニル){3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}アミノエトキシ]アセテート

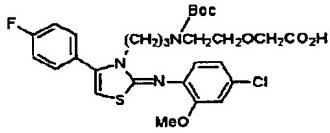
【化106】



実施例321(2)で得られた化合物(1.1 g)をテトラヒドロフラン(20 ml)に溶解し、窒素雰囲気下、冰浴中において水素化ナトリウム(410 mg, 60%オイルディスパージョン)を数回に分けて添加し30分間攪拌した。反応混合物にプロモ酢酸エチル(0.45 ml)を加え室温に戻し6時間攪拌した。反応混合物を氷冷下5%クエン酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン-酢酸エチル(8:2)]で精製し、標題化合物(980 mg)を無色オイルとして得た。

【0161】(2)[2-((tert-ブトキシカルボニル){3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}アミノエトキシ]アセティックアシッド

【化107】

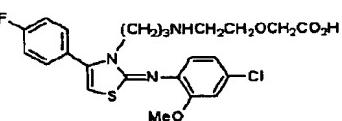


上記(1)で得られた化合物(950 mg)を用い、実施例327(1)と同様に反応を行い、標題化合物(762 mg)を泡状物質として得た。

【0162】(3)[2-{(3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}アミノエトキシ]アセティックアシッド

【化108】

【化109】



上記(2)で得られた化合物(750 mg)を用い、実施例9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(579 mg)を塩酸塩として得た。

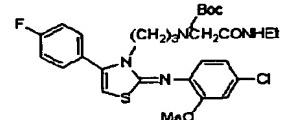
LC/MS : m/z = 494 (MH<sup>+</sup>)、保持時間3.2  
7 min (条件A)

【0163】実施例334

N<sup>2</sup>-{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-N<sup>1</sup>-エチルグリシンアミド

(1) N<sup>2</sup>-((tert-ブトキシカルボニル)-N<sup>2</sup>-{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-N<sup>1</sup>-エチルグリシンアミド

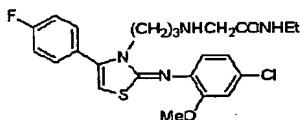
【化109】



実施例327(1)で得られるカルボン酸化合物(1.0 g)、塩酸エチルアミン(297 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(418 mg)、塩酸1-エチル-3-(ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミド(394 mg)とN,N-ジメチルホルムアミド(7 ml)の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.27 ml)を滴下し室温において一晩攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン-酢酸エチル(1:1)]で精製し、標題化合物(929 mg)を泡状物質として得た。

【0164】(2) N<sup>2</sup>-{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシフェニル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-N<sup>1</sup>-エチルグリシンアミド

【化110】



上記(1)で得られた化合物(900 mg)を用い、実施例9(2)と同様に反応を行い、標題化合物(850 mg)を塩酸塩として得た。

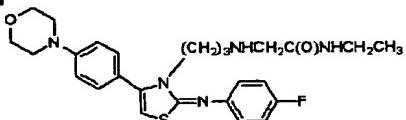
LC/MS : m/z = 477 (MH<sup>+</sup>)、保持時間3.3

6 min (条件A)

## 【0165】実施例335

N<sup>1</sup>-エチル-N<sup>2</sup>-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}グリシンアミド

【化111】



コンビナトリアル的手法で合成した。すなわち、実施例329(2)で得られる化合物のジクロロメタン溶液(4.3.8 μmol/1mL)1mLに、塩酸エチルアミンのN,N-ジメチルホルムアミド溶液(35.0 μmol/1mL)1mL、ジイソプロピルエチルアミンのジクロロメタン溶液(35.0 μmol/1mL)1mLとカルボジイミド樹脂のジクロロメタン懸濁液(79.2 mg/mL

Argonaut社)1mLを加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過物をジクロロメタン(1mL)で2回洗浄後、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2mL)、続いて水(2mL)で2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムの入ったフィルターを通して、ジクロロメタン(1mL)で2回洗い込み、濾液を濃縮した。残渣に90%トリフルオロ酢酸(2mL)を加え室温で2時間攪拌の後、混合物を濃縮した。残渣をジクロロメタン(2mL)に溶解し、過剰量のイオン交換樹脂(Dowex 1-X8、OH型)を加え室温で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過物をジクロロメタン(1mL)で2回洗浄後、濾液を濃縮し、表題化合物(6mg)を得た。

LC/MS : m/z = 498 (MH<sup>+</sup>)、保持時間3.0 min(条件A)

## 【0166】実施例336～347

以下、実施例334または実施例335と同様の反応により、対応するカルボン酸化合物と各種アミンを反応させて、表20に示される化合物を得た。

表20(その1)

10

20

30

40

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>MS | m/z | 分析値 | 保持時間<br>(分) |
|-----------|----|-------------|-----|-----|-------------|
| 336       |    | 504         | 505 | A   | 3.59        |
| 337       |    | 520         | 521 | A   | 3.33        |
| 338       |    | 462         | 463 | A   | 3.14        |
| 339       |    | 482         | 483 | A   | 3.18        |

## 【0167】表20(その2)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>MS | m/z | 分析値 | 保持時間<br>(分) |
|-----------|----|-------------|-----|-----|-------------|
| 340       |    | 489         | 490 | A   | 2.89        |
| 341       |    | 555         | 556 | A   | 3.11        |
| 342       |    | 497         | 498 | A   | 2.88        |
| 343       |    | 525         | 526 | A   | 3.18        |
| 344       |    | 513         | 514 | A   | 2.00        |

## 【0168】表20(その3)

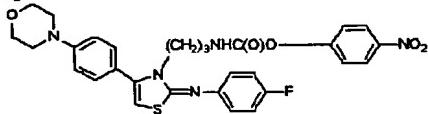
85

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>MS | n/z | 分析法 | 保持時間<br>(分) |
|-----------|----|-------------|-----|-----|-------------|
| 345       |    | 527         | 518 | A   | 2.99        |
| 346       |    | 540         | 541 | A   | 2.83        |
| 347       |    | 511         | 512 | A   | 3.02        |

## 【0169】実施例348

4-ニトロフェニル-3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピルカルバメート

## 【化112】



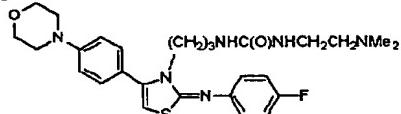
実施例195で得られた化合物(3.0 g、塩酸塩)をテトラヒドロフラン(3.6 ml)に懸濁し、窒素雰囲気下、氷浴中においてジイソプロピルエチルアミン(5 ml)を滴下し30分間攪拌した。反応混合物にクロロ蟻酸4-ニトロフェニル(1.19 g)を加え3.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をn-ヘキサン-酢酸エチルで結晶化し、標題化合物(2.57 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.72 (2H, m), 3.23-3.30 (6H, m), 3.88 (4H, t, J=4.9), 3.99 (2H, t, J=6.2), 5.78 (1H, s), 6.96 (2H, d, J=8.8), 7.02-7.10 (4H, m), 7.22-7.29 (5H, m), 8.21 (2H, dd, J=7.1, J=2.0).

## 【0170】実施例349

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N'-(3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル)ウレア

## 【化113】



実施例348で得られた化合物(1.08 mg)をジクロロメタン(3 ml)に溶解し窒素雰囲気下、室温において

86

N,N-ジメチルエチレンジアミン(3.3 mg)を加え1時間攪拌した。応混合物に1%水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、標題化合物(8.4 mg)を淡黄色の個体として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.66 (2H, m), 2.13 (6H, s), 2.22 (2H, t, J=7.2), 3.09-3.19 (4H, m), 3.24 (4H, t, J=4.8), 3.87-3.94 (6H, m), 4.68 (1H, t, J=4.9), 5.71 (1H, s), 5.94 (1H, m), 6.94 (2H, d, J=8.8), 6.96-7.06 (4H, m), 7.26 (2H, dd, J=7.0, J=1.9).  
LC/MS: m/z = 527 (MH<sup>+</sup>)、保持時間2.94 min (条件A)

## 【0171】実施例350～355

以下、実施例348、349と同様の反応により、表21に示される化合物を得た。

表21(その1)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>MS | n/z | 分析法 | 保持時間<br>(分) |
|-----------|----|-------------|-----|-----|-------------|
| 350       |    | 455         | 456 | A   | 3.17        |
| 351       |    | 469         | 470 | A   | 3.18        |
| 352       |    | 512         | 513 | A   | 2.82        |
| 353       |    | 552         | 553 | A   | 2.68        |
| 354       |    | 528         | 527 | A   | 2.80        |

【0172】表21(その2)

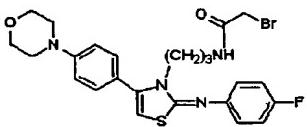
| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>MS | n/z | 分析法 | 保持時間<br>(分) |
|-----------|----|-------------|-----|-----|-------------|
| 355       |    | 513         | 514 | A   | 3.28        |

## 【0173】実施例356

2-プロモ-N-[3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル]アセトアミド

## 【化114】

87

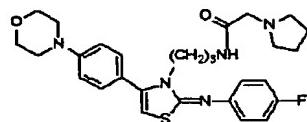


実施例195で得られた化合物(2.0g、塩酸塩)とブロモアセチルクロライド(663mg)を用い、実施例168と同様に反応を行い、アモルファスとして標題化合物(1.2g)を得た。

#### 実施例357

N-{3-[2-[(4-フルオロフェニル)イミノ]-4-[4-(モルホリノ)フェニル]チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-2-(1-ピロリジニル)アセトアミド

#### 【化115】



実施例356で得られた化合物(200mg)、ピロリジン(0.32ml)とN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)の混合物を室温において8時間攪拌した後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム-メタノール(97:3)]で精製し、標題化合物(123mg)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.56-1.60 (4H, m), 1.70 (2H, m), 2.48 (4H, t, J=5.3), 3.07 (2H, s), 3.15-3.30 (6H, m), 3.86-3.92 (6H, m), 5.69 (1H, s), 6.92-7.06 (6H, m), 7.25 (2H, d, J=7.7), 7.85 (1H, t, J=6.1). LC/MS: m/z = 524 (MH<sup>+</sup>)、保持時間2.95 min (条件A)

#### 【0174】実施例358～361

以下、実施例357と同様の反応により、実施例356で得た化合物と各種アミンを反応させて、表22に示される化合物を得た。

表22

10

20

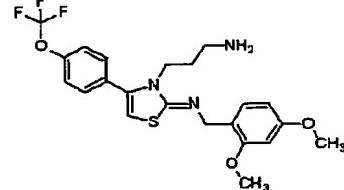
88

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>m/z | n/z | 分析法 | 保持時間<br>(分) |
|-----------|----|--------------|-----|-----|-------------|
| 358       |    | 558          | 560 | A   | 3.14        |
| 359       |    | 545          | 548 | A   | 3.03        |
| 360       |    | 497          | 498 | A   | 2.82        |
| 361       |    | 497          | 498 | A   | 2.82        |

#### 【0175】実施例362

3-[2-[(2,4-ジメトキシベンジル)イミノ]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]-1-プロパンアミン

#### 【化116】



参考例90で得られるチオウレア(3.40g)、4-(トリフルオロメトキシ)フェナシルブロミド(2.76g)のエタノール(90ml)溶液を22時間室温で攪拌した後、溶媒を減圧留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン-酢酸エチル(4:1)]で精製し、環化体(1.32g)を得た。得られた環化体(1.20g)に4N塩酸/ジオキサン(12ml)を加え0.5時間室温で攪拌した後、エーテルを加えて濾取し、標題化合物(0.87g)を塩酸塩として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.86 (2H, m), 2.74 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.15 (2H, t, J=7.2), 4.52 (2H, d, J=5.0), 6.57 (1H, dd, J=2.4, J=8.4), 6.64 (1H, d, J=2.4), 7.09 (1H, s), 7.36 (1H, d, J=8.4), 7.55 (2H, d, J=8.6), 7.71 (2H, d, J=8.6), 8.96 (3H, brs), 11.13 (1H, m).

L C / M S :  $m/z = 468$  ( $MH^+$ )、保持時間 3.1

8 m i n (条件 A)

実施例 363 ~ 372

実施例 362 または 373 と同様の方法により、表 23 に示される化合物を得た。

【0176】表 23 (その 1)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>m/z | $\pi/\pi$ | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|----|--------------|-----------|-----|-------------|-----------|
| 363       |    | 405          | 408       | A   | 3.05        | 362       |
| 364       |    | 441          | 442       | A   | 3.25        | 362       |
| 365       |    | 427          | 428       | A   | 2.84        | 362       |
| 366       |    | 555          | 558       | A   | 3.92        | 373       |
| 367       |    | 560          | 560       | A   | 4.08        | 373       |
| 368       |    | 512          | 514       | A   | 3.87        | 373       |
| 369       |    | 541          | 542       | A   | 3.78        | 373       |

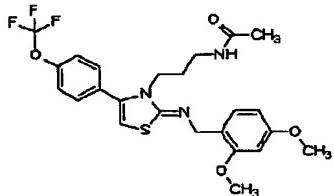
【0177】表 23 (その 2)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>m/z | $\pi/\pi$ | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|----|--------------|-----------|-----|-------------|-----------|
| 370       |    | 483          | 484       | A   | 3.88        | 373       |
| 371       |    | 511          | 512       | A   | 3.81        | 373       |
| 372       |    | 538          | 540       | A   | 4.18        | 373       |

【0178】実施例 373

N-{3-[2-[(2,4-ジメトキシベンジル)イミノ]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-3(2 H)-イル]プロピル}アセトアミド

[化117]



【0179】実施例 362 で得られる化合物(250 m g)、塩酸塩)、トリエチルアミン(0.22 m l)とテトラヒドロフラン(3 m l)の混合物に氷冷下無水酢酸(4.8  $\mu$  l)を加え 2 時間攪拌した後、反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[2%メタノール-クロロホルム]で精製し、標題化合物(230 m g)を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.48 (2H, m), 1.53 (3H, s), 3.12 (2H, m), 3.78-3.83 (8H, m), 4.21 (2H, s), 5.84 (1H, s), 6.46-6.48 (2H, m), 7.27-7.40 (6H, m).  
L C / M S :  $m/z = 510$  ( $MH^+$ )、保持時間 3.5

9 m i n (条件 A)

実施例 374 ~ 381

実施例 373 または 382 と同様の方法により、表 24 に示される化合物を得た。

【0180】表 24

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>m/z | $\pi/\pi$ | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|----|--------------|-----------|-----|-------------|-----------|
| 374       |    | 447          | 448       | A   | 3.44        | 373       |
| 375       |    | 567          | 568       | A   | 2.8         | 382       |
| 376       |    | 543          | 544       | A   | 3.82        | 382       |
| 377       |    | 528          | 527       | A   | 3.28        | 382       |
| 378       |    | 575          | 576       | A   | 3.98        | 382       |

【0181】表 24 (その 2)

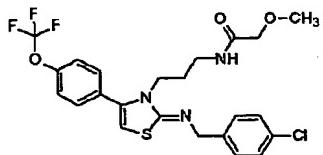
91

| 実施例番号 | 構造 | Exact m/z | s/z 分析法 | 保持時間(分) | 参考実施例 |
|-------|----|-----------|---------|---------|-------|
| 378   |    | 602       | 603 A   | 3.83    | 382   |
| 380   |    | 545       | 546 A   | 4.03    | 382   |
| 381   |    | 477       | 478 A   | 3.54    | 573   |

## 【0182】実施例382

N-{3-[2-[(4-クロロベンジル)イミノ]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-2-メトキシアセトアミド

## 【化118】



コンビナトリアル的手法で合成した。すなわち、実施例364で得られる化合物（フリーアミノ体）のテトラヒドロフラン溶液( $4.5\text{ }\mu\text{mol}/\text{ml}$ ) $1\text{ ml}$ にメトキシ酢酸のテトラヒドロフラン溶液( $58.9\text{ }\mu\text{mol}/\text{ml}$ ) $1\text{ ml}$ 、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物のテトラヒドロフラン溶液( $11.8\text{ }\mu\text{mol}/\text{ml}$ ) $500\text{ }\mu\text{l}$ と塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドのテトラヒドロフラン懸濁液( $11.8\text{ }\mu\text{mol}/\text{ml}$ ) $500\text{ }\mu\text{l}$ を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にクロロホルム( $2.5\text{ ml}$ )を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液( $2\text{ ml}$ )、続いて水( $2\text{ ml}$ )で2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムの入ったフィルターを通して、クロロホルム( $1\text{ ml}$ )で2回洗い込み、濾液を濃縮し標題化合物を得た。

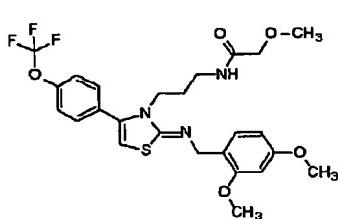
LC/MS :  $m/z = 514$  ( $\text{MH}^+$ )、保持時間3.76 min (条件A)

## 【0183】実施例383

N-{3-[2-[(2,4-ジメトキシベンジル)イミノ]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-2-メトキシアセトアミド

## 【化119】

92



実施例362で得られる化合物( $960\text{ mg}$ 、塩酸塩)、と2-メトキシアセチルクロリド( $0.2\text{ ml}$ )を用いて実施例373と同様に反応を行い、標題化合物( $260\text{ mg}$ )を得た。

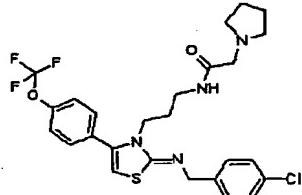
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.64 (2H, m), 3.16-3.26 (5H, m), 3.70 (2H, s), 3.76-3.89 (8H, m), 4.29 (2H, s), 5.79 (1H, s), 6.46-6.50 (2H, m), 7.26-7.33 (4H, m), 7.39 (1H, d,  $J=8.8$ ), 7.48 (1H, m).

LC/MS :  $m/z = 540$  ( $\text{MH}^+$ )、保持時間3.69 min (条件A)

## 【0184】実施例384

N-{3-[2-[(4-クロロベンジル)イミノ]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-2-(1-ピロリジニル)アセトアミド

## 【化120】



実施例364で得られる化合物( $100\text{ mg}$ 、塩酸塩)、トリエチルアミン( $108\text{ }\mu\text{l}$ )とテトラヒドロフラン( $2\text{ ml}$ )の混合物に氷冷下塩化2-プロモアセチル( $30\text{ mg}$ )を加え1時間攪拌した後、反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[ $n$ -ヘキサン-酢酸エチル( $1:1$ )]で精製し、反応中間体( $82\text{ mg}$ )を得た。得られた反応中間体( $80\text{ mg}$ )、トリエチルアミン( $20\text{ }\mu\text{l}$ )とテトラヒドロフラン( $5\text{ ml}$ )の混合物にピロリジン( $0.119\text{ ml}$ )を加え1時間攪拌した後、反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[ $3\%$ メタノール-クロロホルム]で精製した後、塩化し、標題化合物( $56\text{ mg}$ )を塩酸塩として得た。

LC/MS :  $m/z = 553$  ( $\text{MH}^+$ )、保持時間3.33 min (条件A)

## 実施例385～401

実施例384または402と同様の方法により表25に示される化合物を得た。

表25(その1)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>m/z | <i>m/z</i> | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|----|--------------|------------|-----|-------------|-----------|
| 385       |    | 588          | 589        | A   | 3.48        | 384       |
| 386       |    | 588          | 589        | A   | 4.11        | 402       |
| 387       |    | 540          | 541        | A   | 4.00        | 402       |
| 388       |    | 588          | 589        | B   | 2.94        | 402       |
| 389       |    | 588          | 589        | A   | 4.18        | 402       |
| 390       |    | 548          | 549        | A   | 3.85        | 402       |
| 391       |    | 670          | 671        | A   | 3.88        | 402       |

【0185】表25(その2)

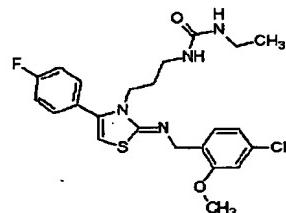
| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>m/z | <i>m/z</i> | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|----|--------------|------------|-----|-------------|-----------|
| 392       |    | 580          | 581        | A   | 4.09        | 402       |
| 393       |    | 578          | 579        | A   | 4.13        | 402       |
| 394       |    | 608          | 609        | B   | 3.08        | 402       |
| 395       |    | 574          | 575        | A   | 4.1         | 402       |
| 396       |    | 628          | 629        | A   | 3.02        | 402       |
| 207       |    | 660          | 661        | A   | 4.01        | 402       |
| 398       |    | 439          | 440        | A   | 2.48        | 402       |

【0186】表25(その3)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>m/z | <i>m/z</i> | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|----|--------------|------------|-----|-------------|-----------|
| 399       |    | 452          | 453        | A   | 3.59        | 402       |
| 400       |    | 490          | 491        | A   | 2.41        | 402       |
| 401       |    | 425          | 426        | A   | 2.20        | 402       |

## 【0187】実施例402

N-{3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシベンジル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-N'-エチルウレア  
【化121】



実施例363で得られる化合物(800mg、フリーアミン)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液にイソシアニ酸エチル(0.16ml)を加え2時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣にイソプロピルアルコールを加え濾取し、標題化合物(453mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.94 (3H, t, J=7.2), 1.43 (2H, m), 2.93-3.06 (4H, m), 3.33 (1H, m), 3.81 (2H, t, J=6.2), 3.85 (3H, s), 4.18 (2H, s), 5.82 (1H, s), 6.06 (1H, m), 6.91 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=8.1), 7.13 (2H, dd, J=8.6, J=8.4), 7.33 (2H, dd, J=8.6, J=5.3), 7.44 (1H, d, J=8.1).

LC/MS : m/z = 477 (M<sup>+</sup>)、保持時間3.60min(条件A)

## 実施例403～408

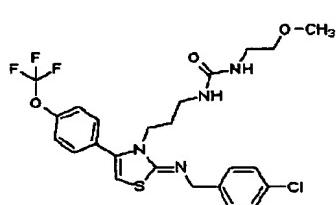
実施例373、402または409と同様の方法により、表26に示される化合物を得た。

## 【0188】表26

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>m/z | $m/z$ | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|----|--------------|-------|-----|-------------|-----------|
| 403       |    | 513          | 514   | A   | 3.79        | 402       |
| 404       |    | 513          | 514   | A   | 3.79        | 373       |
| 405       |    | 554          | 555   | A   | 3.73        | 373       |
| 406       |    | 574          | 575   | A   | 4.12        | 373       |
| 407       |    | 565          | 566   | A   | 3.29        | 409       |
| 408       |    | 581          | 582   | A   | 3.33        | 409       |

## 【0189】実施例 409

N-{3-[2-[(4-クロロベンジル)イミノ]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-N'-(2-メトキシエチル)ウレア  
【化122】



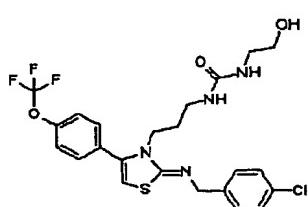
実施例 364 で得られる化合物(1.54 g、塩酸塩)、ジイソプロピルエチルアミン(1.94 g)とテトラヒドロフラン(30 ml)の混合物に氷冷下クロロギ酸4-ニトロフェニル(1.21 g)を加え2時間攪拌した後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、反応中間体(1.73 g)を得た。得られた反応中間体(100 mg)のジクロロメタン(5 ml)溶液に2-メトキシエチルアミン(25 mg)を加え2時間攪拌した後、反応混合物に5%水酸化ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にn-ヘキサン-酢酸エチル(1:1)を加え濾取し、標題化合物(60 mg)を得た。

LC/MS :  $m/z$  = 543 ( $MH^+$ )、保持時間 3.7

## 3 min (条件A)

## 【0190】実施例 410

{3-[2-[(4-クロロベンジル)イミノ]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-(2-ヒドロキシエチル)ウレア  
【化123】



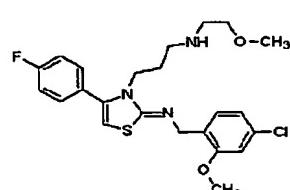
実施例 409 と同様の方法により、標記の化合物を得た。

LC/MS :  $m/z$  = 529 ( $MH^+$ )、保持時間 3.5

## 6 min (条件A)

## 【0191】実施例 411

3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシベンジル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]-(2-メトキシエチル)-1-プロパンアミン  
【化124】



- 30 実施例 363 で得られる化合物を常法に従い Boc 化し、得られた化合物(1.00 g)、水素化ナトリウム(0.24 g)、ジメチルホルムアミド(5 ml)の混合物を0.5時間攪拌した後、臭化2-メトキシエチルを加え6時間攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム-酢酸エチル(4:1)で精製した後、4 N 塩酸/ジオキサン(2 ml)を加え3時間室温で攪拌し、溶媒を減圧留去した。残渣にアンモニア水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、標題化合物(185 mg)を得た。

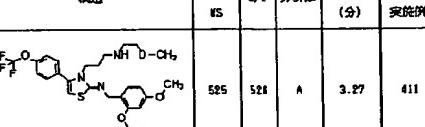
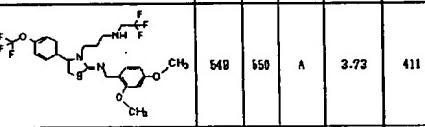
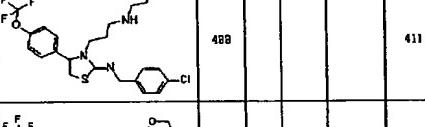
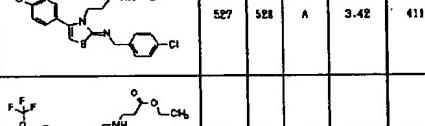
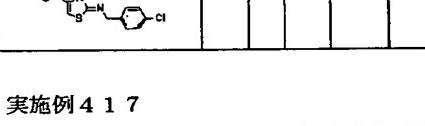
- 40 LC/MS :  $m/z$  = 465 ( $MH^+$ )、保持時間 3.1
- <sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  1.73 (2H, m), 2.49 (2H, t,  $J=6.8$ ), 2.61 (2H, t,  $J=5.1$ ), 3.28 (3H, s), 3.35 (2H, t,  $J=5.1$ ), 3.82-3.86 (5H, m), 4.26 (2H, s), 5.75 (1H, s), 6.85 (1H, d,  $J=1.8$ ), 6.93 (1H, dd,  $J=1.8$ ,  $J=8.1$ ), 7.12 (2H, dd,  $J=8.6$ ,  $J=8.4$ ), 7.35 (2H, dd,  $J=8.6$ ,  $J=5.3$ ), 7.46 (1H, d,  $J=8.1$ ).

3 m i n (条件A)

実施例412～416

実施例411と同様の方法により、表27に示される化合物を得た。

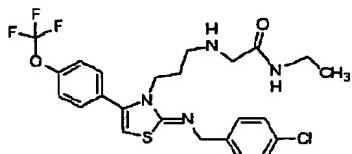
【0192】表27

| 実施例<br>番号 | 構造  | Exact<br>MS | n/z | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|---|-------------|-----|-----|-------------|-----------|
| 412       |    | 525         | 528 | A   | 3.27        | 411       |
| 413       |    | 540         | 550 | A   | 3.73        | 411       |
| 414       |    | 488         |     |     |             | 411       |
| 415       |   | 527         | 528 | A   | 3.42        | 411       |
| 416       |  | 541         | 542 | A   | 3.48        | 411       |

【0193】実施例417

$N^2$ -{3-[2-[(4-クロロベンジル)イミノ]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}-N<sup>1</sup>-エチルグリシンアミド

【化125】



コンビナトリアル的手法で合成した。すなわち、実施例427で得られる化合物を常法に従いBoc化し、得られた化合物のジクロロメタン溶液(43.8 μmol/m 1)に、塩酸エチルアミンのN,N-ジメチルホルムアミド溶液(35.0 μmol/m 1)1m l、ジソプロピルエチルアミンのジクロロメタン溶液(35.0 μmol/m 1)1m lとカルボジイミド樹脂のジクロロメタン懸濁液(79.2 mg/m 1 Argonaut社)1m lを加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過物をジクロロメタン(1m l)で2回洗浄後、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2m l)、続いて水(2m l)で2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムの入っ

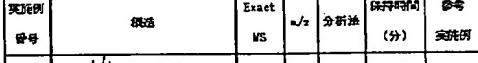
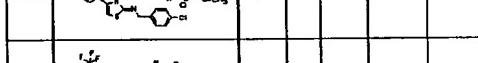
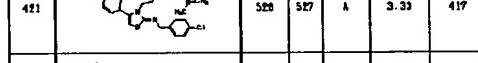
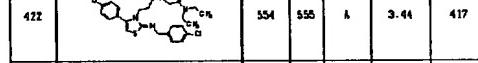
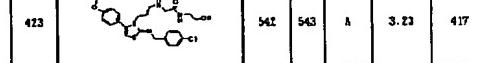
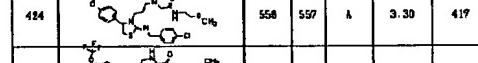
たフィルターを通し、ジクロロメタン(1m l)で2回洗い込み、濾液を濃縮した。残渣に90%トリフルオロ酢酸(2m l)を加え室温で2時間攪拌の後、混合物を濃縮した。残渣をジクロロメタン(2m l)に溶解し、過剰量のイオン交換樹脂(Dowex 1-X8、OH型)を加え室温で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過物をジクロロメタン(1m l)で2回洗浄後、濾液を濃縮し、標題化合物を得た。

LC/MS: m/z = 527 (MH<sup>+</sup>)、保持時間3.3 4 m i n (条件A)

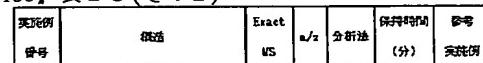
実施例418～426

実施例417または427と同様の方法により、表28に示される化合物を得た。

【0194】表28(その1)

| 実施例<br>番号 | 構造   | Exact<br>MS | n/z | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|--|-------------|-----|-----|-------------|-----------|
| 418       |    | 488         | 488 | A   | 3.25        | 417       |
| 419       |    | 524         | 525 | A   | 3.40        | 417       |
| 420       |    | 556         | 557 | A   | 3.25        | 427       |
| 421       |   | 520         | 527 | A   | 3.33        | 417       |
| 422       |  | 554         | 555 | A   | 3.44        | 417       |
| 423       |  | 542         | 543 | A   | 3.23        | 417       |
| 424       |  | 558         | 557 | A   | 3.30        | 417       |
| 425       |  | 569         | 570 | A   | 3.12        | 417       |

【0195】表28(その2)

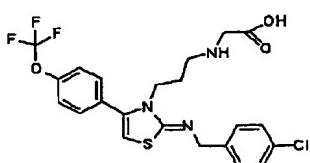
| 実施例<br>番号 | 構造   | Exact<br>MS | n/z | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|--|-------------|-----|-----|-------------|-----------|
| 426       |  | 540         | 541 | A   | 3.35        | 417       |

【0196】実施例427

$N$ -{3-[2-[(4-クロロベンジル)イミノ]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]プロピル}グリシン

【化126】

99



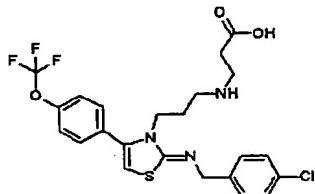
実施例415で得られる化合物を常法に従いBoc化し、得られた化合物(1.23g)、2N水酸化ナトリウム水溶液(6m1)、エタノール(6m1)の混合物を2時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣に10%クエン酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣に、4N塩酸/ジオキサン(2m1)を加え3時間室温で攪拌した後、エーテルを加えて濾取し、標題化合物(148mg)を得た。

LC/MS: m/z = 500 (MH<sup>+</sup>)、保持時間3.3 min (条件A)

#### 【0197】実施例428

実施例427と同様の方法により、下記の化合物を得た。

#### 【化127】

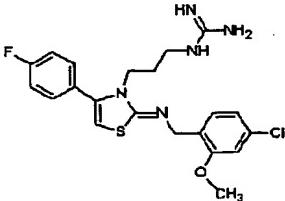


LC/MS: m/z = 514 (MH<sup>+</sup>)、保持時間3.3 min (条件A)

#### 【0198】実施例429

N'-(3-[2-[(4-クロロ-2-メトキシベンジル)イミノ]-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]プロピル)グアニジン

#### 【化128】



実施例363で得られる化合物(800mg、フリーアミン)、1,3-ビス(tert-ブトキカルボニル)-2-メチルイソチオウレア(576mg)とテトラヒドロフラン(5m1)の混合物を3時間還流した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン-酢酸エチル(4:1)]で精製し、反応中間体(529mg)を得た。得られた反応中間体(1000mg)に4N塩酸/ジオキサン(20m1)を加え4時間室温で攪拌し、溶媒を減圧留去した。残渣にアンモニア水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩

100

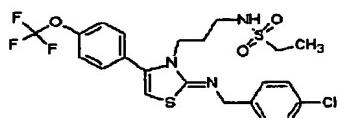
水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[10%メタノール-クロロホルム]で精製し、標題化合物(278mg)を得た。

LC/MS: m/z = 448 (MH<sup>+</sup>)、保持時間3.0 min (条件A)

#### 【0199】実施例430

N'-(3-[2-[(4-クロロベンジル)イミノ]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-3(2H)-イル]プロピル)エタンスルフォンアミド

#### 【化129】



コンビナトリアル的手法で合成した。すなわち、実施例364で得られる化合物(フリーアミノ体)のテトラヒドロフラン溶液(45.3μmol/m1)1m1にトリエチルアミンのテトラヒドロフラン溶液(118μmol/m1)(500μl)とエタンスルフォニルクロライドのテトラヒドロフラン溶液(58.9μmol/m1)1m1を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物にトリスアミン樹脂(Argonaut社)約10mgとイソシアネート樹脂(Argonaut社)約20mgを加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過物をクロロホルム(1m1)で2回洗浄後、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2m1)、続いて水(2m1)で2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムの入ったフィルターを通して、クロロホルム(1m1)で2回洗い込み、濾液を濃縮し標題化合物を得た。

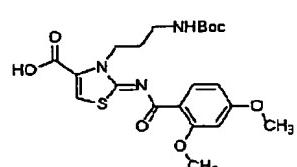
LC/MS: m/z = 534 (MH<sup>+</sup>)、保持時間3.8 min (条件A)

#### 【0200】実施例431

3-(3-アミノプロピル)-N-(4-クロロフェニル)-2-[(2,4-ジメトキシベンゾイル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-カルボキシアミド

(1) 3-(3-[(tert-ブトキカルボニル)アミノ]プロピル)-2-[(2,4-ジメトキシフェニル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

#### 【化130】

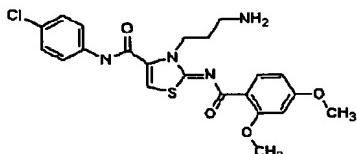


50 参考例71で得られるチオウレア(5.00g)、2-ブ

ロモピルビン酸エチル(1.74m1)とエタノール(130m1)の混合物を60℃で加熱攪拌した後、常法に従いBoc化し、得られたエステル化合物(2.46g)を常法に従い加水分解し、標題化合物を得た。

【0201】 (2)-[3-(3-アミノプロピル)-N-(4-クロロフェニル)-2-[(2,4-ジメトキシベンゾイル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-カルボキシアミド

【化131】



コンビナトリアル的手法で合成した。すなわち上記(1)で得られる化合物のジクロロメタン溶液(43.8μm01/m1)に、4-クロロフェニルアミンのジクロロメタン溶液(35.0μm01/m1)1m1、ジイソプロピルエチルアミンのジクロロメタン溶液(35.0μm01/m1)1m1とカルボジイミド樹脂のジクロロメタン懸濁液(79.2mg/m1 Argonaut社)1m1を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過物をジクロロメタン(1m1)で2回洗浄後、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2m1)、続いて水(2m1)で2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムの入ったフィルターを通して、ジクロロメタン(1m1)で2回洗い込み、濾液を濃縮した。残渣に90%トリフルオロ酢酸(2m1)を加え室温で2時間攪拌の後、混合物を濃縮し、標題化合物をトリフロオロ酢酸塩として得た。

LC/MS : m/z = 475 (MH<sup>+</sup>)、保持時間3.40min(条件A)

実施例432～445

実施例431、362または373と同様の方法により、表29に示される化合物を得た。

【0202】表29(その1)

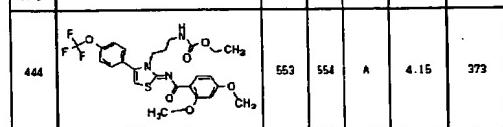
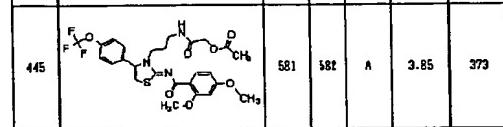
| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>m/z | w/z | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|----|--------------|-----|-----|-------------|-----------|
| 432       |    | 481          | 481 | A   | 3.31        | 431       |
| 433       |    | 488          | 489 | A   | 3.37        | 431       |
| 434       |    | 502          | 503 | A   | 3.45        | 431       |
| 435       |    | 497          | 498 | A   | 3.56        | 431       |
| 436       |    | 411          | 412 | A   | 3.38        | 362       |
| 437       |    | 481          | 482 | A   | 3.52        | 362       |

【0203】表29(その2)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>m/z | w/z | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|----|--------------|-----|-----|-------------|-----------|
| 438       |    | 419          | 420 | A   | 3.38        | 362       |
| 439       |    | 441          | 442 | A   | 3.36        | 362       |
| 440       |    | 451          | 452 | A   | 3.66        | 362       |
| 441       |    | 411          | 412 | A   | 3.43        | 362       |
| 442       |    | 585          | 596 | A   | 4.04        | 373       |
| 443       |    | 600          | 600 | B   | 2.6         | 273       |

【0204】表29(その3)

103

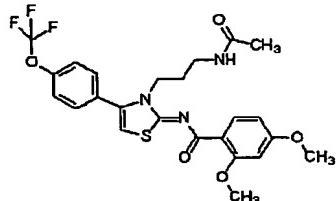
| 実施例<br>番号 | 構造  | Exact<br>m/z | n/z | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|---|--------------|-----|-----|-------------|-----------|
| 444       |  | 553          | 554 | A   | 4.15        | 373       |
| 445       |  | 581          | 582 | A   | 3.85        | 373       |

10

## 【0205】実施例446

N-[3-[3-(アセトアミノ)プロピル]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2,4-ジメトキシベンズアミド

【化132】



参考例80で得られるチオウレア(1.00 g)、2-ブロモ-4'-(トリフルオロメトキシ)アセトフェノン(0.87 g)とイソプロパノール(10 ml)の混合物を70°Cで1時間攪拌した後、放冷し固形物(1.32 g)を濾取した。得られた固形物(3.00 g)に25%臭化水素酸-酢酸(9 ml)を加え、4時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残渣をアセトンで希釈し固形物(1.88 g)を濾取した。得られた固形物(1.00 g)、トリエチルアミン(0.70 ml)、2,4-ジメトキシベンゾイルクロリド(0.50 g)とテトラヒドロフラン(7 ml)の混合物を氷冷下0.5時間攪拌した後、反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をトルエンから結晶化し標題化合物(0.93 g)を得た。

融点: 131-132°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.61-1.65 (5H, m), 3.07 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.33 (2H, t, J=6.2), 6.54-6.57 (3H, m), 6.79 (1H, m), 7.35 (2H, d, J=8.1), 7.43-7.46 (2H, m), 8.11 (1H, dd, J=7.0, J=2.0).

LC/MS: m/z = 524 (MH<sup>+</sup>)、保持時間3.7

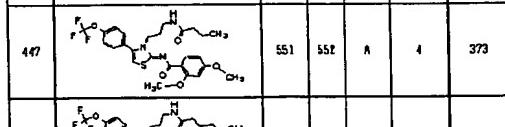
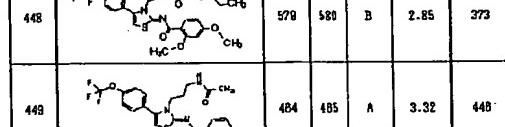
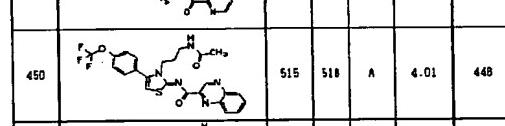
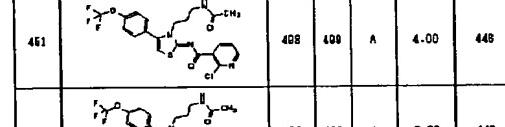
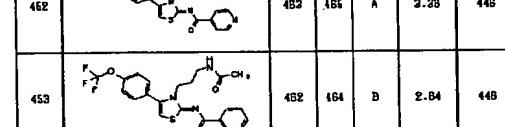
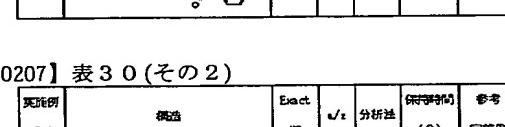
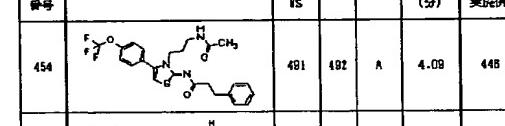
2 min (条件A)

## 実施例447~472

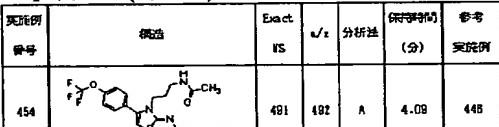
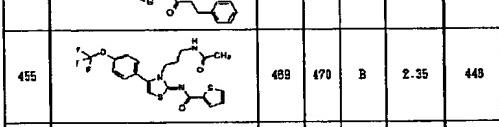
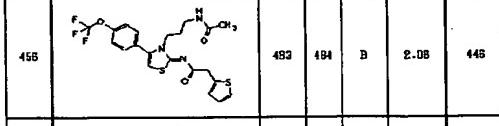
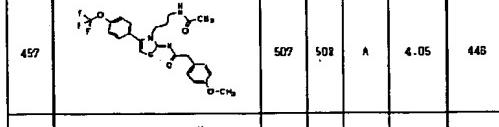
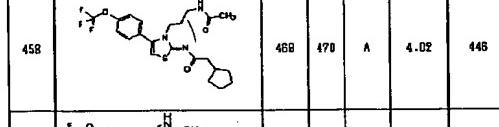
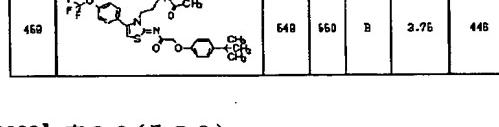
実施例373、446または431と同様の方法により、表30に示される化合物を得た。

## 【0206】表30(その1)

104

| 実施例<br>番号 | 構造   | Exact<br>m/z | n/z | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|--|--------------|-----|-----|-------------|-----------|
| 447       |    | 551          | 552 | A   | 4           | 373       |
| 448       |    | 579          | 580 | B   | 2.85        | 373       |
| 449       |    | 484          | 485 | A   | 3.32        | 446       |
| 450       |    | 515          | 516 | A   | 4.01        | 446       |
| 451       |    | 498          | 499 | A   | 4.00        | 446       |
| 452       |   | 492          | 493 | A   | 3.28        | 446       |
| 453       |  | 462          | 464 | B   | 2.84        | 446       |

## 【0207】表30(その2)

| 実施例<br>番号 | 構造   | Exact<br>m/z | n/z | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|--|--------------|-----|-----|-------------|-----------|
| 454       |  | 491          | 492 | A   | 4.09        | 446       |
| 455       |  | 499          | 470 | B   | 2.35        | 446       |
| 456       |  | 493          | 494 | B   | 2.08        | 446       |
| 457       |  | 507          | 508 | A   | 4.05        | 446       |
| 458       |  | 468          | 470 | A   | 4.02        | 446       |
| 459       |  | 648          | 650 | B   | 3.76        | 446       |

## 【0208】表30(その3)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>m/e | n/t | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|----|--------------|-----|-----|-------------|-----------|
| 460       |    | 477          | 478 | A   | 4.09        | 448       |
| 461       |    | 518          | 517 | A   | 3.84        | 431       |
| 462       |    | 522          | 523 | A   | 3.81        | 431       |
| 463       |    | 530          | 531 | A   | 3.73        | 431       |
| 464       |    | 544          | 545 | A   | 3.8         | 431       |
| 465       |    | 528          | 540 | A   | 3.89        | 431       |
| 466       |    | 481          | 482 | A   | 3.83        | 373       |

【0209】表30(その4)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>m/e | n/t | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|----|--------------|-----|-----|-------------|-----------|
| 467       |    | 523          | 524 | A   | 4.16        | 448       |
| 468       |    | 493          | 494 | B   | 2.78        | 448       |
| 469       |    | 493          | 494 | B   | 2.57        | 448       |
| 470       |    | 497          | 498 | B   | 3.34        | 448       |
| 471       |    | 497          | 498 | B   | 3.38        | 448       |
| 472       |    | 600          | 610 | A   | 3.27        | 373       |

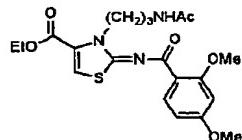
## 【0210】実施例473

N-[3-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-4-({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}メチル)チアゾール-2(3H)-イリデン]-2,4-ジメトキシベンズアミド  
(1) エチル 3-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-

50 50 ロロホルム-メタノール(98:2)で精製し、標題化

2-[(2,4-ジメトキシベンゾイル)イミノ]-2,3-ジヒドロチアゾール-4-カルボキシレート

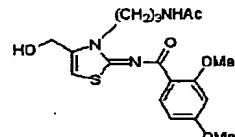
【化133】



参考例93で得たチオウレア(24.64g)、プロモピルビン酸エチル(10m1)とエタノール(700m1)の混合物を窒素雰囲気下70℃において加热搅拌した。5時間後反応混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルより結晶化し表題化合物(29.36g)を臭化水素酸塩として得た。

【0211】(2) N-[3-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-4-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2(3H)-イリデン]-2,4-ジメトキシベンズアミド

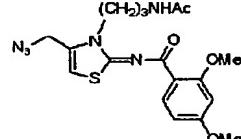
【化134】



上記(1)で得た臭化水素酸塩をフリー化したエステル化合物(10g)のテトラヒドロフラン(300m1)の溶液に、水素化ホウ素リチウム(2.0g)を添加し、窒素雰囲気下、室温において一晩搅拌した。反応混合物に氷冷下10%クエン酸水を加え過剰の水素化ホウ素リチウムをつぶした後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗净後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し標題化合物(8.3g)を得た。

【0212】(3) N-[3-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-4-(アジドメチル)チアゾール-2(3H)-イリデン]-2,4-ジメトキシベンズアミド

【化135】



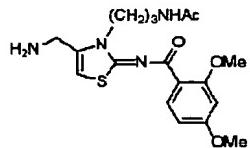
40

上記(2)で得た化合物(3.45g)とトリエチルアミン(976mg)をDMF(35m1)に溶解し、氷冷下塩化メタンスルホニル(0.75m1)を滴下した。同温において1時間搅拌後、反応混合物にアジ化ナトリウム(627mg)を添加しさらに2時間搅拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗净後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去了。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム-メタノール(98:2)]で精製し、標題化

合物(3.48 g)を油状物として得た。

【0213】 (4) N-[3-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-4-(アミノエチル)チアゾール-2(3H)-イリデン]-2,4-ジメトキシベンズアミド

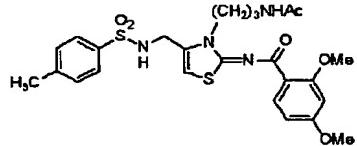
【化136】



上記(3)で得た化合物(2.3 g)のエタノール(4.6 ml)の溶液に、10%パラジウム/炭素触媒(230 mg)を加え常圧において水素添加した。4時間後、反応混合物をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣を10%クエン酸水溶液に溶かし、クロロホルムで洗浄後、水層をアンモニア水で塩基性としクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し標題化合物(3.48 g)を油状物として得た。

【0214】 (5) N-[3-[3-(アセチルアミノ)プロピル]-4-({[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}メチル)チアゾール-2(3H)-イリデン]-2,4-ジメトキシベンズアミド

【化137】



上記(4)で得た化合物(200 mg)とトリエチルアミン(100 mg)をテトラヒドロフラン(5 ml)に溶解し窒素雰囲気下、室温において塩化p-トルエンスルホニル(117 mg)を添加した。2時間後、反応混合物に10%クエン酸水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム-メタノール(97:32)]で精製し、標題化合物(240 mg)をアモルファスとして得た。

LC/MS :  $m/z = 547 (\text{MH}^+)$ 、保持時間3.43 min(条件A)

実施例474～542

実施例321、373、382、402、409、411、427、417、429、430または446と同様の方法により、表31に示される化合物を得た。

【0215】 表31(その1)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>m/z | n/z | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|----|--------------|-----|-----|-------------|-----------|
| 474       |    | 553          | 554 | A   | 3.84        | 382       |
| 475       |    | 557          | 558 | A   | 3.85        | 382       |
| 476       |    | 583          | 584 | A   | 4.03        | 382       |
| 477       |    | 588          | 589 | A   | 3.43        | 382       |
| 478       |    | 616          | 618 | B   | 2.78        | 382       |
| 479       |    | 642          | 643 | A   | 2.98        | 382       |
| 480       |    | 585          | 586 | A   | 4.17        | 382       |

【0216】 表31(その2)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>m/z | n/z | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|----|--------------|-----|-----|-------------|-----------|
| 481       |    | 492          | 493 | A   | 3.89        | 373       |
| 482       |    | 568          | 567 | A   | 3.39        | 382       |
| 483       |    | 626          | 628 | A   | 4.18        | 402       |
| 484       |    | 652          | 653 | A   | 3.75        | 402       |
| 485       |    | 580          | 581 | A   | 4.05        | 402       |
| 486       |    | 608          | 609 | B   | 2.85        | 402       |

【0217】 表31(その3)

109

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>MS | <i>m/z</i> | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|----|-------------|------------|-----|-------------|-----------|
| 487       |    | 608         | 607        | B   | 2.49        | 402       |
| 488       |    | 588         | 587        | A   | 3.89        | 402       |
| 489       |    | 610         | 611        | A   | 3.84        | 402       |
| 490       |    | 600         | 601        | A   | 4.16        | 402       |
| 491       |    | 612         | 610        | A   | 4.16        | 402       |
| 492       |    | 648         | 648        | B   | 3.14        | 402       |

【0218】表31(その4)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>MS | <i>m/z</i> | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|----|-------------|------------|-----|-------------|-----------|
| 493       |    | 614         | 615        | A   | 4.11        | 402       |
| 494       |    | 658         | 659        | A   | 4.06        | 402       |
| 495       |    | 630         | 631        | A   | 4.05        | 402       |
| 496       |    | 480         | 491        | A   | 3.88        | 402       |
| 497       |    | 482         | 483        | A   | 4.00        | 402       |
| 498       |    | 498         | 497        | A   | 3.83        | 402       |

【0219】表31(その5)

110

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>MS | <i>m/z</i> | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|----|-------------|------------|-----|-------------|-----------|
| 499       |    | 510         | 511        | A   | 4.13        | 402       |
| 500       |    | 511         | 512        | A   | 4.01        | 402       |
| 501       |    | 600         | 601        | A   | 3.53        | 402       |
| 502       |    | 522         | 523        | B   | 2.87        | 402       |
| 503       |    | 628         | 630        | A   | 3.78        | 402       |
| 504       |    | 580         | 581        | A   | 3.84        | 402       |

【0220】第31表(その6)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>MS | <i>m/z</i> | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|----|-------------|------------|-----|-------------|-----------|
| 505       |    | 594         | 595        | A   | 3.91        | 402       |
| 506       |    | 482         | 483        | A   | 4.10        | 402       |
| 507       |    | 568         | 567        | A   | 3.78        | 402       |
| 508       |    | 652         | 653        | A   | 3.72        | 373       |
| 509       |    | 594         | 595        | A   | 3.71        | 373       |
| 510       |    | 614         | 615        | A   | 4.14        | 373       |

【0221】表31(その7)

111

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>MS | $m/z$ | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|----|-------------|-------|-----|-------------|-----------|
| 511       |    | 505         | 508   | A   | 3.29        | 409       |
| 512       |    | 621         | 622   | A   | 3.35        | 409       |
| 513       |    | 582         | 583   | A   | 3.70        | 409       |
| 514       |    | 568         | 570   | A   | 3.50        | 409       |
| 515       |    | 603         | 604   | A   | 3.87        | 411       |

【0222】表31(その8)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>MS | $m/z$ | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|----|-------------|-------|-----|-------------|-----------|
| 516       |    | 539         | 540   | A   | 3.83        | 411       |
| 517       |    | 527         | 508   | A   | 3.75        | 411       |
| 518       |    | 525         | 528   | A   | 3.48        | 321       |
| 519       |    | 611         | 512   | A   | 3.83        | 411       |
| 620       |    | 681         | 682   | A   | 3.80        | 411       |

【0223】表31(その9)

112

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>MS | $m/z$ | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|----|-------------|-------|-----|-------------|-----------|
| 521       |    | 538         | 539   | A   | 3.47        | 417       |
| 522       |    | 624         | 625   | A   | 3.71        | 417       |
| 523       |    | 598         | 597   | A   | 3.51        | 427       |
| 524       |    | 588         | 587   | A   | 3.82        | 417       |
| 525       |    | 604         | 605   | A   | 3.79        | 417       |
| 526       |    | 682         | 683   | A   | 2.45        | 417       |

20 【0224】表31(その10)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>MS | $m/z$ | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|----|-------------|-------|-----|-------------|-----------|
| 527       |    | 609         | 610   | A   | 3.26        | 417       |
| 528       |    | 580         | 681   | A   | 3.62        | 417       |
| 529       |    | 588         | 597   | A   | 3.58        | 417       |
| 620       |    | 608         | 597   | A   | 3.65        | 417       |
| 531       |    | 538         | 540   | A   | 3.52        | 427       |

【0225】表31(その11)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>MS<br>vs | m/z | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|----|-------------------|-----|-----|-------------|-----------|
| 532       |    | 583               | 584 | A   | 3.55        | 427       |
| 533       |    | 553               | 554 | A   | 3.58        | 427       |
| 534       |    | 523               | 524 | A   | 3.38        | 429       |
| 535       |    | 591               | 591 | A   | 3.70        | 429       |
| 528       |    | 573               | 574 | A   | 4.00        | 420       |
| 527       |    | 529               | 530 | A   | 4.15        | 448       |

【0226】表31(その12)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact<br>MS<br>vs | m/z | 分析法 | 保持時間<br>(分) | 参考<br>実施例 |
|-----------|----|-------------------|-----|-----|-------------|-----------|
| 538       |    | 533               | 534 | B   | 2.75        | 448       |
| 630       |    | 612               | 614 | B   | 2.09        | 448       |
| 540       |    | 554               | 555 | B   | 2.21        | 448       |
| 541       |    | 479               | 480 | B   | 2.21        | 448       |
| 642       |    | 608               | 608 | B   | 2.82        | 448       |

【0227】表31(その13)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact MS<br>vs | m/z | 分析法 | 保持時間<br>(分) |
|-----------|----|----------------|-----|-----|-------------|
| 543       |    | 608            | 609 | A   | 2.05        |
| 544       |    | 602            | 603 | A   | 1.69        |
| 545       |    | 598            | 597 | A   | 3.64        |
| 546       |    | 637            | 638 | A   | 3.41        |
| 547       |    | 610            | 611 | A   | 2.57        |
| 548       |    | 682            | 683 | A   | 3.61        |

【0228】表31(その14)

| 実施例<br>番号 | 構造 | Exact MS<br>vs | m/z | 分析法 | 保持時間<br>(分) |
|-----------|----|----------------|-----|-----|-------------|
| 549       |    | 598            | 597 | A   | 1.67        |
| 550       |    | 627            | 628 | A   | 2.04        |
| 551       |    | 663            | 664 | A   | 3.61        |
| 552       |    | 479            | 480 | B   | 2.68        |
| 553       |    | 478            | 480 | A   | 4.11        |
| 554       |    | 609            | 610 | B   | 2.05        |

【0229】表31(その15)

115

| 実験番号 | 構造 | Exact MS | m/z | 分析法 | 保持時間<br>(min) |
|------|----|----------|-----|-----|---------------|
| 555  |    | 498      | 496 | A   | 3.09          |
| 556  |    | 521      | 522 | B   | 2.01          |
| 557  |    | 541      | 542 | A   | 4.12          |
| 558  |    | 5650     | 567 | A   | 4.19          |
| 559  |    | 566      |     | A   | 3.67          |
| 560  |    | 561      | 542 | A   | 4.09          |

【0230】表31(その16)

| 実験番号 | 構造 | Exact MS | m/z | 分析法 | 保持時間<br>(min) |
|------|----|----------|-----|-----|---------------|
| 561  |    | 527      | 528 | B   | 2.92          |
| 562  |    | 491      | 492 | A   | 4.1           |
| 563  |    | 493      | 494 | A   | 4.11          |
| 564  |    | 541      | 542 | A   | 4.11          |
| 565  |    | 569      | 570 | A   | 3.89          |
| 566  |    | 539      | 539 | A   | 4.11          |

【0231】表31(その17)

116

| 実験番号 | 構造 | Exact MS | m/z | 分析法 | 保持時間<br>(min) |
|------|----|----------|-----|-----|---------------|
| 567  |    | 566      | 567 | B   | 3.17          |
| 568  |    | 562      | 560 | B   | 2.06          |
| 569  |    | 560      | 561 | B   | 3.38          |
| 570  |    | 529      | 524 | A   | 5.90          |
| 571  |    | 427      | 428 | A   | 3.26          |
| 572  |    | 431      | 432 | A   | 3.38          |

【0232】表31(その18)

| 実験番号 | 構造 | Exact MS | m/z | 分析法 | 保持時間<br>(min) |
|------|----|----------|-----|-----|---------------|
| 573  |    | 441      | 442 | A   | 3.22          |
| 574  |    | 467      | 468 | A   | 2.63          |
| 575  |    | 513      | 514 | A   | 4.03          |
| 576  |    | 522      | 523 | A   | 3.43          |
| 577  |    | 522      | 523 | A   | 3.53          |
| 578  |    | 464      | 465 | A   | 3.4           |

【0233】表31(その19)

117

| 保留时间<br>分钟 | 结构 | Exact MS | m/z | 分析法 | 保留时间<br>分钟 |
|------------|----|----------|-----|-----|------------|
| 550        |    | 494      | 495 | A   | 3.48       |
| 551        |    | 494      | 495 | A   | 3.56       |
| 552        |    | 498      | 499 | B   | 2.33       |
| 553        |    | 499      | 490 | B   | 2.45       |
| 554        |    | 478      | 470 | B   | 2.56       |
| 555        |    | 478      | 480 | B   | 2.7        |

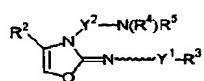
【0234】表31（その20）

| 両端硝留<br>号 | 推定<br>式 | Exact MS | m/e | 分析法 | 保留時間<br>(min) |
|-----------|---------|----------|-----|-----|---------------|
| 586       |         | 479      | 480 | A   | 3.45          |
| 587       |         | 407      | 408 | A   | 3.44          |
| 588       |         | 463      | 464 | A   | 3.64          |
| 589       |         | 493      | 494 | A   | 3.78          |
| 590       |         | 492      | 493 | A   | 3.82          |

【0235】実施例 157 および 480 で得られた化合物の結晶を、X線で構造解析したところ(Z)体であることを確認した。Xが酸素原子である化合物(1)の好ましい例を、以下に例示する。

【0236】

【化138】



4

参考例 1 と同様の方法により、種々のイソチオシアナートとアミン化合物を反応させて表 3-2 に示されるチオウレア化合物を得た。

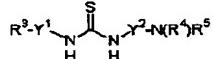
[0238] 表 3 2

40

参考例 1 と同様の方法により、種々のイソチオシアナートとアミン化合物を反応させて表 3-2 に示されるチオウレア化合物を得た。

[0238] 表 3 2

$$\text{R}^3-\text{Y}^1-\underset{\text{H}}{\text{N}}-\text{C}(=\text{S})-\underset{\text{H}}{\text{N}}-\text{Y}^2-\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$$



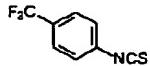
50

| 参考例 | $\gamma^2\text{-}\beta^3$ | $\gamma^2\text{-}(\beta^4)\beta^5$                         |
|-----|---------------------------|--|
| 2   | フェニル                      | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHBOC                      |
| 3   | フェニル                      | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHBOC                      |
| 4   | フェニル                      | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHBOC                      |
| 5   | 2-メトキシフェニル                | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHBOC                      |
| 6   | 3-メトキシフェニル                | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHBOC                      |
| 7   | 4-メトキシフェニル                | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHBOC                      |
| 8   | 2,4-ジメトキシフェニル             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHBOC                      |
| 9   | 2,6-ジメトキシフェニル             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHBOC                      |
| 10  | 3,4-ジメトキシフェニル             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHBOC                      |
| 11  | 3,5-ジメトキシフェニル             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHBOC                      |
| 12  | 2-クロロフェニル                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHBOC                      |
| 15  | 4-クロロフェニル                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHBOC                      |
| 16  | 4-フルオロフェニル                | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHBOC                      |
| 17  | 3-ビリジル                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHBOC                      |
| 18  | 3-ピリジル                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHBOC                      |
| 19  | ベンゾイル                     | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHBOC                      |
| 20  | ベンジル                      | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHBOC                      |
| 21  | フェニル                      | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHBOC                      |
| 22  | フェニル                      | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHBOC                      |
| 23  | フェニル                      | CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> NHBOC                |
| 24  | フェニル                      | [CH <sub>2</sub> ]C(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NHBOC |

## 【0239】参考例 25

t-ブチル 3-{[4-(トリフルオロメチル)アニリノカルボチオイル]アミノ}プロピルカルバメート  
(1) 4-(トリフルオロメチル)フェニルイソチオシアナート

## 【化140】

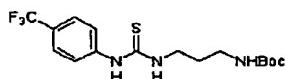


4-(トリフルオロメチル)アニリン(1.34 g)、チオホスゲン(0.73 m l)、炭酸水素ナトリウム(5.1 g)、クロロホルム(7.0 m l)と水(1.40 m l)を用い、文献(Burke, T. R., Jr.; Bajwa, B. S.; Jacobson, A. E.; Rice, K. C.; Streaty, R. A.; Klee, W. A. J. Med. Chem., 1984, 27, 1570-1574)に記載の方法に従い反応を行い、標題化合物(1.62 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33 (2H, d, J=8.4), 7.62 (2H, d, J=8.4)

【0240】(2) t-ブチル 3-{[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]カルボチオイル}アミノ)プロピルカルバメート

## 【化141】



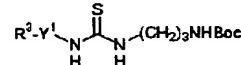
参考例 1と同様の方法により、4-(トリフルオロメチル)フェニルイソチオシアナート(1.62 g)とt-ブチル 3-(アミノプロピル)カルバメート(1.39 g)を反応させ標題化合物(2.33 g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.35 (9H, s), 1.74 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.70 (2H, m), 4.69 (1H, m), 7.38 (2H, d, J=8.4), 7.56-7.68 (4H, m)

## 【0241】参考例 26～32

参考例 25と同様の方法により、種々のアニリンとチオホスゲンを反応させ、イソチオシアナートとした後、t-ブチル 3-(アミノプロピル)カルバメートを反応させて表 3-3で示されるチオウレア化合物を得た。

表 3-3

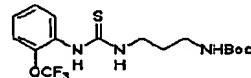


| 参考例 | $\gamma^2\text{-}\beta^3$ |
|-----|---------------------------|
| 26  | 2-フルオロフェニル                |
| 27  | 3-フルオロフェニル                |
| 28  | 4-フルオロ-2-ニトロフェニル          |
| 29  | 2-メトキシ-2-ニトロフェニル          |
| 30  | 2-ブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル  |
| 31  | 4-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル  |
| 32  | 3,4-メチレンジオキシフェニル          |

## 【0242】参考例 33

t-ブチル 3-{[2-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]カルボチオイル]アミノ}プロピルカルバメート

## 【化142】



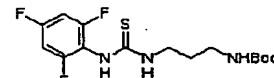
2-(トリフルオロメトキシ)アニリン(1.8 g)、トリエチルアミン(2.9 m l)を含むテトラヒドロフラン(1.0 m l)溶液に、窒素雰囲気下、氷浴中においてチオホスゲン(0.8 m l)を滴下した。その後室温に戻し、2時間攪拌した。反応混合物にt-ブチル 3-(アミノプロピル)カルバメート(1.39 g)を加え、さらに2時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム]で精製し、標題化合物(2.9 g)を褐色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.36 (9H, s), 1.72 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.70 (2H, m), 4.78 (1H, t, J=6.4), 7.27-7.54 (6H, m)

## 【0243】参考例 34

t-ブチル 3-{[(2,4,6-トリフルオロアニリノ)カルボチオイル]アミノ}プロピルカルバメート

## 【化143】

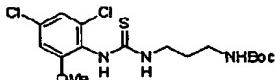


2,4,6-トリフルオロアニリン(1.5 g)を用いて、参考例 33と同様の方法により標題化合物(1.1 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.36 (9H, s), 1.59 (2H, m), 2.91 (2H, m), 3.40 (2H, m), 6.83 (1H, m), 7.24 (2H, t, J=9.0), 7.90 (1H, brs), 8.90 (1H, brs)

## 【0244】参考例35

t-ブチル 3-{[(2,4ジクロロ-6-メトキシアニノ)カルボチオイル]アミノ}プロピルカルバメート  
【化144】



2,4-ジクロロ-6-メトキシアニリン(1.0 g)を用いて、参考例33と同様の方法により標題化合物(9.9 7 mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.33 (9H, s), 1.67 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.65 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.71 (1H, m), 6.88 (1H, d, J=2.2), 6.97 (1H, brs), 7.06 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=2.2)

## 【0245】参考例36

(1) t-ブチル 3-イソチオシアナトプロピルカルバメート

## 【化145】

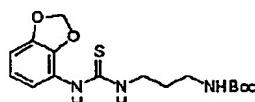


t-ブチル 3-アミノプロピルカルバメート(17.4 g)、トリエチルアミン(1.4 ml)、二硫化炭素(30.2 ml)とテトラヒドロフラン(100 ml)を用い、文献(Li, G. Tajima; H., Ohtani, T. J. Org. Chem., 1997, 62, 4539-4540)に記載の方法に従い反応を行い、標題化合物(15.2 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 (9H, s), 1.89 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.60 (2H, t, J=6.6), 4.64 (1H, brs)

【0246】(2) t-ブチル-[(2,3-メチレンジオキシフェニルアミノ)カルボチオイル]アミノ)プロピルカルバメート

## 【化146】



ネビルらの文献(Neville, C. F. et al, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1991, 259-262)に記載の方法で得られる、2,3-メチレンジオキシフェニルアミン(6.98 mg)、t-ブチル 3-イソチオシアナトプロピルカルバメート(1.1 g)およびジオキサン(10 ml)の混合物を窒素雰囲気下、加熱還流を行った。4時間後反応混合物を減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテル-n-ヘキサンより結晶化し、標題化合物(8.03 mg)を得た。

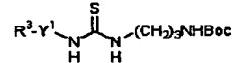
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.37 (9H, s), 1.73 (2H, m), 3.14 (2H, m), 3.71 (2H, m), 4.79 (1H, m), 6.03 (2H, s), 6.71-6.88 (3H, m), 7.12 (1H, m), 7.35 (1H, brs)

## 【0247】参考例37～57

参考例36(2)と同様の方法により、種々のアニリンとt-ブチル 3-イソチオシアナトプロピルカルバメートを反応させて表34で示されるチオウレア化合物を得

た。

## 【0248】表34

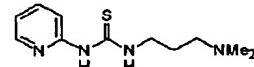


| 参考例 | Y <sup>1</sup> -Y <sup>2</sup> |
|-----|--------------------------------|
| 37  | 2-ビドロキシフェニル                    |
| 38  | 3-ビドロキシフェニル                    |
| 39  | 4-ビドロキシフェニル                    |
| 40  | 4-(トリフルオロメトキシ)フェニル             |
| 41  | 2-トキシ-4,5-メチレンジオキシ)フェニル        |
| 42  | 2,4-ジクロロフェニル                   |
| 43  | 2,4-ジフルオロフェニル                  |
| 44  | 3,4-ジフルオロフェニル                  |
| 45  | 4-メチルフェニル                      |
| 46  | 4-クロロ-2-メトキシフェニル               |
| 47  | 4-クロロ-2,5-ジメトキシフェニル            |
| 48  | 4-クロロ-2-メトキシ-5-メチルフェニル         |
| 49  | 2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル      |
| 50  | 4-クロロ-2,6-ジメトキシフェニル            |
| 51  | フェネチル                          |
| 52  | 3-フェニルプロピル                     |
| 53  | 3-ピリジルメチル                      |
| 54  | 4-ピリジルメチル                      |
| 55  | 8-キノリル                         |
| 56  | 5-イソキノリル                       |
| 57  | ベンゼンスルホニル                      |

## 【0249】参考例58

N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-(2-ビリジル)チオウレア

## 【化147】



エチル 2-ビリジルジチオカルバメート(6.00 ml)

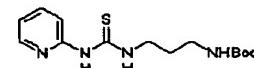
30 g)、3-(ジメチルアミノ)プロピルアミン(0.38 ml)とエタノール(6 ml)の混合物を窒素雰囲気下、加熱還流をおこなった。1.5時間後反応混合物を減圧濃縮し、標題化合物(7.86 mg)を未精製のオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.89 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.40 (2H, t, J=7.0), 3.76 (2H, m), 6.73 (2H, d, J=8.3), 6.96 (1H, m), 7.64 (1H, m), 8.18 (1H, m), 8.44 (1H, brs), 11.72 (1H, brs)

## 【0250】参考例59

t-ブチル 3-{[(2-ピリジルアミノ)カルボチオイル]アミノ}プロピルカルバメート

## 【化148】



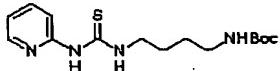
参考例58と同様にして、エチル 2-ビリジルジチオカルバメート(1.98 g)、t-ブチル 3-アミノプロピルカルバメート(1.74 g)を反応させ、n-ヘキサン-ジエチルエーテルより結晶化し、標題化合物(2.78 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 (9H, s), 1.89 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.84 (2H, m), 5.04 (1H, brs), 6.75 (1H, d, J=8.2), 6.97 (1H, m), 7.65 (1H, m), 8.21 (1H, m), 8.54 (1H, brs), 11.81 (1H, brs)

## 【0251】参考例60

t-ブチル 4-{[(2-ピリジルアミノ)カルボチオイル]アミノ}ブチルカルバメート

## 【化149】



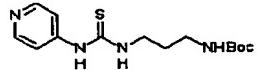
参考例58と同様にして、エチル 2-ピリジルジチオカルバメート(500mg)、t-ブチル 4-アミノブチルカルバメート(474mg)を反応させ、n-ヘキサン-ジエチルエーテルより結晶化し、標題化合物(2.78g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.44 (9H, s), 1.59-1.80 (4H, m), 3.20 (2H, m), 3.76 (2H, m), 4.63 (1H, brs), 6.73 (1H, d, J=8.4), 6.96 (1H, m), 7.65 (1H, m), 8.19 (1H, m), 8.43 (1H, brs), 11.72 (1H, brs)

## 【0252】参考例61

t-ブチル 3-{[(4-ピリジルアミノ)カルボチオイル]アミノ}プロピルカルバメート

## 【化150】



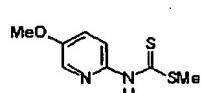
ハンセンらの文献(Hansen, E. T.; Peterson, H. J. Synthetic Commun., 1984, 14, 537-546)に記載の方法で得られる、メチル 4-ピリジルジチオカルバメート(350mg)、t-ブチル 3-アミノプロピルカルバメート(364mg)を参考例58と同様にして反応させ、標題化合物(2.78g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.42 (9H, s), 1.78 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.75 (2H, m), 4.83 (1H, brs), 7.30 (2H, d, J=4.8), 7.97 (1H, brs), 8.52 (2H, d, J=4.8)

## 【0253】参考例62

t-ブチル 3-{[(5-メトキシ-2-ピリジル)アミノ]カルボチオイル}アミノ)プロピルカルバメート  
(1) メチル 5-メトキシ-2-ピリジルジチオカルバメート

## 【化151】



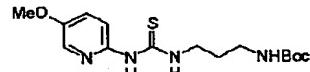
ロンバルディノの文献(Lombardino, J. G. J. Med. Chem. 1981, 24, 39-42)に記載の方法で得られる、2-アミノ-5-メトキシピリジン(1.26g)とトリエチルアミン(1.48mL)を含むテトラヒドロフラン(5mL)に二硫化炭素(0.61mL)を滴下した。室温において

て一晩攪拌の後、反応混合物にジエチルエーテルを加え黄色個体をろ取した。得られた個体(1.7g)を含むメタノール(6mL)の懸濁液にヨウ化メチル(0.35mL)を滴下した。室温において時間攪拌し、生じた結晶を濾別し、標題化合物(993mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.68 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.28 (1H, dd, J=8.2, J=3.1), 8.08 (1H, d, J=3.1), 8.44 (1H, m), 9.69 (1H, brs)

【0254】(2) t-ブチル 3-{[(5-メトキシ-2-ピリジル)アミノ]カルボチオイル}アミノ)プロピルカルバメート

## 【化152】



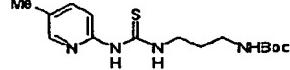
参考例58と同様の方法により、メチル 5-メトキシ-2-ピリジルジチオカルバメート(950mg)とt-ブチル 3-アミノプロピルカルバメート(772mg)を反応させ、n-ヘキサン-エタノールより結晶化し、標題化合物(1.51g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 (9H, s), 1.88 (2H, m), 3.24 (2H, m), 3.79-3.85 (5H, m), 5.05 (1H, brs), 6.68 (1H, d, J=8.8), 7.26 (1H, dd, J=8.8, J=2.8), 7.88 (1H, d, J=2.8), 8.27 (1H, brs), 11.53 (1H, brs)

## 【0255】参考例63

t-ブチル 3-{[(5-メチル-2-ピリジル)アミノ]カルボチオイル}アミノ)プロピルカルバメート

## 【化153】



参考例62と同様の方法により、5-メチル-2-アミノピリジン(4g)を用いて反応を行い、標題化合物(1.47g)を得た。

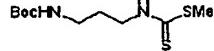
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 (9H, s), 1.88 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.24 (2H, m), 3.82 (2H, m), 5.05 (1H, brs), 6.64 (1H, brs), 7.48 (1H, d, J=7.3), 8.01 (1H, s), 8.27 (1H, m), 11.70 (1H, brs)

## 【0256】参考例64

t-ブチル 3-{[(3,4,5-トリメトキシアニリノ)カルボチオイル]アミノ}プロピルカルバメート

(1) t-ブチル 3-{[(メチルスルファニル)カルボチオイル]アミノ}プロピルカルバメート

## 【化154】



t-ブチル 3-アミノプロピルカルバメート(6g)とトリエチルアミン(5.03mL)を含むテトラヒドロフラン(10mL)に二硫化炭素(2.07mL)を滴下し、室温において2.5時間攪拌した。反応混合物に、ヨウ

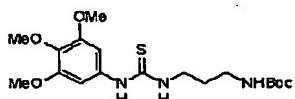
化メチル(2.14m1)を滴下し、室温において10.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し標題化合物(1.1g)を未精製のオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 (9H, s), 1.78 (2H, m), 2.63 (3H, s), 3.21 (2H, m), 3.83 (2H, m), 4.80 (1H, br s), 8.30 (1H, brs)

(2) t-ブチル 3-{[(3,4,5-トリメトキシアニリン)カルボチオイル]アミノ}プロピルカルバメート

【0257】

【化155】



t-ブチル 3-{[(メチルスルファモイル)カルボチオニル]アミノ}プロピルカルバメート(3g)、3,4,5-トリメトキシアニリン(2.07g)とキシレン(20m1)の混合物を窒素雰囲気下、加熱還流を行った。9時間後反応混合物を減圧濃縮し、残渣をリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム-酢酸エチル(1:9:1)]で精製し、標題化合物(1.46g)を得た。

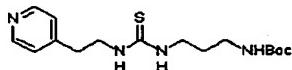
アモルファス

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.37 (9H, s), 1.73 (2H, m), 3.12 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.85 (6H, s), 4.79 (1H, brs), 6.48 (2H, s), 7.09 (1H, brs), 7.62 (1H, brs)

【0258】参考例65

t-ブチル 3-{[(2-(4-ピルジル)エチル]アミノ}カルボチオイル)アミノ]プロピルカルバメート

【化156】



t-ブチル 3-{[(メチルスルファモイル)カルボチオニル]アミノ}プロピルカルバメート(1g)、4-(2-アミノエチル)ピリジン(4.62mg)とエタノール(10m1)を用いて参考例64と同様に反応させ標題化合物(9.77mg)を得た。

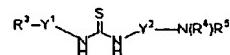
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.42 (9H, s), 1.70 (2H, m), 3.92 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.61-3.76 (4H, m), 5.03 (1H, m), 6.61 (1H, m), 7.18 (2H, d, J=5.6), 7.19 (1H, m), 8.43 (2H, d, J=5.6)

参考例66～80および93

参考例1と同様の方法により種々のイソチオシアナートとアミン化合物を反応させて表35に示されるチオウレアを合成した。

【0259】表35

【化157】



| 参考例番号 | R <sup>2</sup> -Y <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> -H(R <sup>1</sup> )R <sup>6</sup> |
|-------|--------------------------------|--|
| 65    | 4-フルオロフェニル                     | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHBoc            |
| 66    | 4-フルオロフェニル                     | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHBoc            |
| 67    | 4-フルオロフェニル                     | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHBoc            |
| 68    | 4-フルオロフェニル                     | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NHBoc            |
| 69    | 4-フルオロフェニル                     | (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NHBoc            |
| 70    | 2,4-ジメトキシベンゾイル                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHBoc            |
| 71    | 2,4-ジメトキシベンゾイル                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHBoc            |
| 72    | 2,4-ジメトキシベンゾイル                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NHBoc            |
| 73    | 2,4-ジメトキシベンゾイル                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NHBoc            |
| 74    | 2,4-ジメトキシベンゾイル                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NHBoc            |
| 75    | 3,4-(メチレンジオキシ)ベンゾイル            | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHBoc            |
| 76    | 2-フロイル                         | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHBoc            |
| 77    | 4-クロロ-2-メトキシベンゾイル              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHBoc            |
| 78    | 4-フルオロベンゾイル                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHBoc            |
| 79    | 4-メトキシベンゾイル                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHBoc            |
| 80    | ジフェニルメチル                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHAc             |
| 83    | 2,4-ジメトキシベンゾイル                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHAc             |

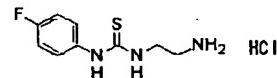
【0260】参考例81～92

参考例36(2)と同様の方法により種々のアミン化合物とt-ブチル 3-イソチオシアナトプロピルカルバメートを反応させて表36に示されるチオウレアを合成した。

参考例93

N-(2-アミノエチル)-N'-(4-フルオロフェニル)チオウレア 塩酸塩

【化158】

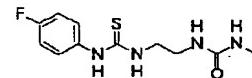


t-ブチル 2-[(フルオロアニリノカルボチオイル)アミノ]エチルカルバメート(4.27g)に4N 塩酸-ジオキサン(30ml)を加え室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した。残渣にトルエンを加え減圧下溶媒を留去して表題化合物(3.4g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(d-DMSO): δ 3.01 (2H, m), 3.78 (2H, m), 7.16 (2H, m), 7.43 (2H, m), 7.98 (2H, br), 8.08 (1H, t, J=5.8), 10.12 (1H, br)

【0261】

【化159】



N-[2-[(4-フルオロフェニル)アミノ]カルボチオイル]アミノ]エチル]-N'-メチルウレア

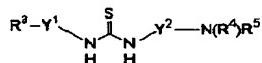
N-(2-アミノエチル)-N'-(4-フルオロフェニル)チオウレア 塩酸塩(3.4g)、トリエチルアミン(5m1)、テトラヒドロフラン(50m1)の混合液中へメチルイソシアネート(1.01g)を加え室温で終夜攪拌を行

った。減圧下溶媒を留去した。残渣へ水および酢酸エチルを加え抽出を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄した。分液後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮を行った。結晶として表題化合物(3.6 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 2.73(3H, δ, J=4.9), 3.39(2H, m), 3.73(2H, m), 4.39(1H, br), 4.84(1H, m), 7.00(1H, br), 7.12(2H, dd, J=8.7, J=2.3), 7.24(2H, m), 7.52(1H, br)

### 【0262】表3 6

【化160】



| 参考例番号 | p <sub>i</sub> , γ | Y <sup>2</sup> -H(R <sup>4</sup> )R <sup>5</sup> |
|-------|--------------------|--|
| 81    | 2-メトキシ-4-メチルフェニル   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> HBoC             |
| 82    | 4-(メチルテオ)フェニル      | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> HBoC             |
| 83    | 4-(メタンスルホニル)フェニル   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> HBoC             |
| 84    | 4-(モルホリノ)フェニル      | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> HBoC             |
| 85    | 4-(ジメチルアミノ)フェニル    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> HBoC             |
| 86    | 2-ピリミジニル           | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> HBoC             |
| 87    | 2-チアゾリル            | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> HBoC             |
| 88    | 5-インドリル            | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> HBoC             |
| 89    | 4-(2-イミダゾリル)フェニル   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> HBoC             |
| 90    | 2,4-ジメトキシベンジル      | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> HBoC             |
| 91    | 4-クロロベンジル          | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> HBoC             |
| 92    | 4-クロロ-2-メトキシベンジル   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> HBoC             |

### 【0263】薬理試験

#### 試験例 1

ラット肺膜を用いた化合物のレセプター結合評価試験  
スガサワ等の文献(Sugasawa, T. et al., J. Biol. Chem., 272, 21244-21252(1997))記載の方法に従いおこなつた。

#### 【0264】ラット肺膜の調製

S D系雄性ラット(供試時7週令、日本チャールズリバーワーク)摘出肺から気管および血管を除去、細断し、氷冷トリス-生理食塩水緩衝液(10 mMトリス塩酸-1.54 mM塩化ナトリウム、pH 7.4)で洗浄した。これをホモジナイズ用緩衝液(1 mMエチレンジアミン四酢酸(EDTA)、1 mM 4-(2-アミノエチル)ベンゼンスルホニルフルオリド(AEBSF)、5 μg/mlアプロチニン、5 μg/mlロイペプチド)を含むトリス-生理食塩水緩衝液中で氷冷しつつヒスコトロンでホモジナイズした(最高速度: 1分)。低速遠心(1500 × g、

20分、4°C)後の上清を超遠心(100000 × g、20分、4°C)し、ペレットをトリス-生理食塩水緩衝液に懸濁し、-80°Cで保存した。タンパク濃度はウシ血清アルブミン(BSA)をスタンダードにしてBio-Rad社製プロテインアッセイキットで測定した。

#### 【0265】リガンド結合試験

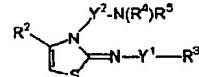
タンパク非吸着性丸底96穴アッセイプレート(岩城硝子社より購入)の各ウエルに1 nM[<sup>125</sup>I]-ヨードシアノピンドロール(アマシャム社より購入)、10 μMセロトニン、20 μM dl-プロプラノール、10 μMフェントラミン、1.1 mMアスコルビン酸および100 μg肺膜を含むトリス-生理食塩水緩衝液200 μlを添加し、ピッティングして混合したのち、37°Cで30分間インキュベートした。試験化合物は100%ジメチルスルホキシド溶液に溶解し、2 μl(最終DMSO濃度: 1%)添加した。また、非特異的結合量を求めるために試験化合物の代わりに、最終濃度100 μMのL-ースレオ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-N-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]セリンピロリジニアミドを添加した。この間、マルチスクリーンプレート(96穴Bグラスファイバー、ミリポアCat. No. MA FB NOB10)に0.3%ポリエチレンイミン(PEI)/トリス-生理食塩水緩衝液を100 μl添加して30分以上インキュベートした。吸引濾過洗浄(200 μl氷冷トリス-生理食塩水緩衝液を添加して吸引)し、96穴アッセイプレート上の反応液をマルチスクリーンプレート上で4回吸引濾過洗浄した。マルチスクリーンプレート底部のBグラスファイバー濾紙を打ち抜き、濾紙上にトラップされた[<sup>125</sup>I]-ヨードシアノピンドロールのγ線量を測定し、これを結合量とした。DMSO(最終濃度: 1%)存在下の結合量を総結合量とし、100 μM L-ースレオ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-N-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]セリンピロリジニアミド存在下の結合量を非特異的結合量とした。総結合量から非特異的結合量を差し引いた値が特異的結合量である。化合物の結合活性は下記式にしたがって算出される、試験化合物が、[<sup>125</sup>I]-ヨードシアノピンドロールのラット肺膜SMBsへの特異的結合を抑制する割合で示した。

#### 【0266】

$$\text{試験化合物の結合率}(\%) = \left\{ 1 - \frac{(\text{試験化合物存在下の結合量} - \text{非特異的結合量})}{(\text{総結合量} - \text{非特異的結合量})} \right\} \times 100$$

その結果を表3 7～表4 5に示す。

#### 表3 7



実施例化合物の結合活性(試験濃度30 μM)

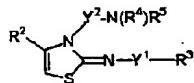
#### 【0267】

| 実施剤 | R <sup>2</sup> | Y <sup>1</sup> -R <sup>3</sup> | Y <sup>2</sup> -NH(R <sup>4</sup> )R <sup>5</sup>   | 結合活性<br>(30 μM) |
|-----|----------------|--------------------------------|---|-----------------|
| 1   | 4-アセチルフェニル     | フニ                             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 61.3            |
| 9   | 4-ジメチルフェニル     | フニ                             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 79.0            |
| 11  | 4-フェニルフェニル     | フニ                             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 88.1            |
| 12  | フニ             | フニ                             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 73.5            |
| 16  | フニ             | 4-ジメチルフェニル                     | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 79.5            |
| 18  | フニ             | 2,4-ジメチルフェニル                   | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 96.2            |
| 21  | フニ             | 4-ブロモフェニル                      | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 71.0            |
| 23  | フニ             | 2-ヒドロフェニル                      | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 43.4            |
| 27  | フニ             | フニ                             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub><br>(OOCCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | 38.7            |
| 28  | フニ             | ベンゼン                           | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 91.9            |
| 35  | 4-ジメチルフェニル     | フニ                             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 90.3            |
| 38  | 4-ジメチルフェニル     | 4-ジメチルフェニル                     | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 110.3           |
| 44  | 4-ジメチルフェニル     | 4-ヒドロキシフェニル                    | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 75.4            |
| 45  | 4-ジメチルフェニル     | 3,4-ジメチル-2-ヒドロフェニル             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 102.7           |
| 47  | 4-ジメチルフェニル     | 5-ヒドロ-2-ヒドロフェニル                | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 100.5           |
| 49  | 4-ジメチルフェニル     | フニ                             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 101.9           |

【0268】表3 8

実施例化合物の結合活性(試験濃度 30 μM)

【化161】

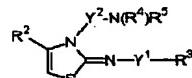


| 実施剤 | R <sup>2</sup>                   | Y <sup>1</sup> -R <sup>3</sup> | Y <sup>2</sup> -NH(R <sup>4</sup> )R <sup>5</sup> | 結合活性<br>(30 μM) |
|-----|----------------------------------|--------------------------------|---|-----------------|
| 52  | 4-ジメチルフェニル                       | 2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロフェニル)          | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 74.9            |
| 54  | 2,4-ジメチルフェニル                     | フニ                             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 47.7            |
| 85  | 4-(メチル-2-ヒドロキシ)フェニル              | フニ                             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 28.3            |
| 89  | 3,4-ジメチル-2-ヒドロキシフェニル             | 4-ジメチルフェニル                     | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 102.7           |
| 78  | 3,4-ジメチル-2-(リソスホロ-3-ヒドロフェニル)フェニル | フニ                             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 58.4            |
| 78  | 3,4-ジメチル-4-ブロモ-2-ヒドロフェニル         | フニ                             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 118.9           |
| 102 | 4-ブロモフェニル                        | 4-ジメチルフェニル                     | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 84.1            |
| 106 | 4-ブロモフェニル                        | 4-ヒドロ-2-ヒドロキシフェニル              | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 114.4           |
| 109 | 4-ブロモフェニル                        | 4-ヒドロ-2-ヒドロキシフェニル              | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 107.2           |
| 113 | 4-ブロモフェニル                        | 4-(リソスホロ-3-ヒドロフェニル)フェニル        | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 85.6            |
| 118 | 4-ブロモフェニル                        | 2-ヒドロフェニル                      | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 94.0            |
| 124 | 4-ブロモフェニル                        | ベンゼン                           | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 87.8            |
| 134 | 4-ブロモフェニル                        | ベンゼンスルホニル                      | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 69.2            |
| 135 | 4-(メチル-2-ヒドロキシ)フェニル              | フニ                             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   | 80.1            |

【0269】表3 9

実施例化合物の結合活性(試験濃度 30 μM)

【化162】



| 実施剤 | R <sup>2</sup>       | Y <sup>1</sup> -R <sup>3</sup> | Y <sup>2</sup> -NH(R <sup>4</sup> )R <sup>5</sup>                      | 結合活性<br>(30 μM) |
|-----|----------------------|--------------------------------|--|-----------------|
| 137 | 4-ヒドロキシ-3-ヒドロフェニル    | フニ                             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                        | 63.1            |
| 138 | 4-(メチルオキシ)-2-ヒドロフェニル | フニ                             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                        | 91.3            |
| 145 | 4-(メチル-2-ヒドロキシ)フェニル  | フニ                             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                        | 55.5            |
| 153 | 4-ヒドロキシフェニル          | フニ                             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                        | 78.5            |
| 153 | 4-ヒドロキシフェニル          | フニ                             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> C                      | 89.7            |
| 154 | 4-メチルフェニル            | フニ                             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> C                      | 6.0             |
| 158 | 4-メチルフェニル            | 4-メチルフェニル                      | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> O                      | 84.7            |
| 164 | 3,4-(メチレン-2-オキソ)フェニル | 2-メチルフェニル                      | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> C                      | 61.4            |
| 167 | 4-ブロモフェニル            | 4-メチルフェニル                      | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> C                      | 58.2            |
| 168 | 4-ブロモフェニル            | フニ                             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> -COOCH <sub>2</sub> OH | 58.6            |
| 172 | 4-メチルフェニル            | フニ                             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> Cl    | 15.3            |
| 173 | 4-メチルフェニル            | フニ                             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> C                      | 55.7            |
| 176 | 4-メチルフェニル            | フニ                             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> -C(OOMe) <sub>2</sub>  | 75.2            |
| 178 | 4-メチルフェニル            | フニ                             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> -C(OOMe) <sub>2</sub>  | 82.2            |
| 181 | 4-メチルフェニル            | フニ                             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> -C(S)NH <sub>2</sub>   | 108.0           |
| 185 | 4-カルボキシ-2-ヒドロフェニル    | フニ                             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                        | 13.9            |

【0270】表4 0

実施例化合物の結合活性(試験濃度 1 μ M)

131

| 実施例番号 | 構造 | 結合活性 |
|-------|----|------|
| 543   |    | 72.3 |
| 544   |    | 89.7 |
| 545   |    | 86.0 |
| 546   |    | 72.1 |
| 547   |    | 87.3 |
| 548   |    | 69.8 |
| 549   |    | 80.9 |
| 550   |    | 99.2 |

【0271】表4 1

実施例化合物の結合活性(試験濃度 1 μM)

10

20

30 【0272】表4 2

実施例化合物の結合活性(試験濃度 1 μM)

132

| 実施例番号 | 構造 | 結合活性  |
|-------|----|-------|
| 551   |    | 104.8 |
| 552   |    | 81.8  |
| 553   |    | 64.1  |
| 554   |    | 90.8  |
| 555   |    | 73.5  |
| 556   |    | 65.5  |
| 557   |    | 72.9  |
| 558   |    | 90.3  |

40

50

133

| 実施例番号 | 構造 | 結合活性 |
|-------|----|------|
| 559   |    | 99.2 |
| 560   |    | 66.3 |
| 561   |    | 93.4 |
| 562   |    | 92.7 |
| 563   |    | 93.5 |
| 564   |    | 98.5 |
| 565   |    | 66.5 |
| 565   |    | 93.2 |

10

20

134

| 実施例番号 | 構造 | 結合活性 |
|-------|----|------|
| 566   |    | 78.4 |
| 567   |    | 83.5 |
| 568   |    | 52.9 |
| 569   |    | 51.4 |
| 570   |    | 77.3 |
| 571   |    | 56.8 |
| 572   |    | 53.1 |
| 573   |    | 54.9 |

【0274】表4-4

30 実施例化合物の結合活性(試験濃度 1 μM)

【0273】表4-3

実施例化合物の結合活性(試験濃度 1 μM)

135

| 実施例番号 | 構造 | 結合活性 |
|-------|----|------|
| 574   |    | 78.8 |
| 575   |    | 93.9 |
| 576   |    | 86.3 |
| 578   |    | 89.6 |
| 579   |    | 54.5 |
| 580   |    | 96.8 |
| 581   |    | 97.2 |
| 582   |    | 76.4 |

【0275】表45

実施例化合物の結合活性(試験濃度 1 μM)

136

| 実施例番号 | 構造 | 結合活性  |
|-------|----|-------|
| 583   |    | 70.1  |
| 584   |    | 102.8 |
| 585   |    | 87.5  |
| 586   |    | 88.6  |
| 587   |    | 81.6  |
| 588   |    | 75.3  |
| 589   |    | 84.2  |
| 590   |    | 72.0  |

【0276】試験例2

モルモット遲発型喘息モデルにおける化合物の評価  
 実施例1で得た化合物を用いて評価試験を行った。Hartley系雄性モルモット(日本エスエルシーより購入)を入荷後予備飼育を約1週間した後、2% (w/v) 卵白アルブミン(OA)生理食塩水を超音波式ネプライザー(OMRON NE-U12、条件：霧化量最大、風量最大)を用いて、プラスチックボックス(4匹/ボックス)内にて5分間吸入暴露させ、感作した(day 0)。同様の操作を7日目に行った。14日目または15日目に1匹ずつ、2% OAを5分間吸入させ反応を惹起させた(チャレンジ)。このチャレンジの1時間前に抗ヒスタミン剤のマレイン酸ピリラミン(生理食塩水に溶解、10 mg/2 ml/kg)を腹腔内投与した。試験化合物は0.5% メチルセルロース(MC)に懸濁し抗原チャレンジの2時間前および6時間後の2回、100 mg/5 ml/kg 腹腔内投与した。コントロール群には同様に0.5% MCを投与した。呼吸機能の測定、解析はハトソンらの方法(Penny A. Hutson et al. Am Rev Respir Dis 1988 137, 548-557)に準じて行った。抗原チャレンジ前(薬物投与前)および抗原チャレンジ5分、3、17、20時間後に呼吸機能を測定し、波形をMacLab Chart v3.4(AD

Instruments)を用いて取り込み、後刻これを用いて解析した。特異的気道抵抗(specific airway conductance; sGaw)を算出し、これを指標に呼吸機能の改善の程度を評価した。結果を表46に示す。

【0277】表46

|          | sGawの変化率   |             |
|----------|------------|-------------|
|          | 5分         | 20時間        |
| コントロール群  | -45.1±5.8% | -36.7±4.6%  |
| 実験例1の化合物 | -33.8±6.8% | -14.2±15.0% |

上記表46に示すように、コントロール群において抗原チャレンジ5分後にsGawの有意な低下が認められた(即時型喘息反応: IAR)、17および20時間後にもsGawの有意な低下が認められた(遅発型喘息反応: LAR)。反応惹起直後に起こるIARにおいて、試験化合物は抑制傾向を示した。LARの発現している20時間値において、試験化合物はLARを抑制傾向を示した(sGawの変化率は、コントロール群:-36.7±4.6%、試験化合物群:-14.2±15.0%で、約60%の抑制となった)。

【0278】試験例3

モルモット気道内白血球浸潤モデルにおける化合物の評価

感作、チャレンジ、マレイン酸ピリラミンおよび葉物の

|         | 総細胞数<br>( $\times 10^6$ ) | 好酸球数<br>( $\times 10^6$ ) | リンパ球数<br>( $\times 10^6$ ) |
|---------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| 食塩水投与群  | 63.6±4.6                  | 7.3±3.2                   | 1.3±0.3                    |
| コントロール群 | 102.1±18.1                | 38.1±13.1                 | 3.6±1.1                    |
| 例1の化合物  | 62.1±8.6                  | 13.8±5.1                  | 2.0±0.6                    |

上記表41に示されるように、総細胞数に関して、生理食塩水投与群とコントロール群の間で有意な上昇が認められた。このコントロール群に対し、試験化合物投与群は総細胞数を82%抑制した。好酸球に関して、生理食塩水投与群とコントロール群の間で有意な上昇が認められた。このコントロール群に対し、試験化合物投与群は好酸球数を79%抑制した。リンパ球に関して、生理食塩水投与群とコントロール群の間で有意な上昇が認められた。このコントロール群に対し、試験化合物投与群はリンパ球数を70%抑制した。

【0280】試験例4

試験例1と同様の方法により、合成化合物のラット肺膜を用いたレセプター結合評価試験を行った。その結果を表48~51に示す。

表48

投与は試験例2と同じ方法で行った。気管支肺胞洗浄液(BALF)回収は、チャレンジの24時間後に行った。すなわちペントバルビタール(50mg/ml)を0.5ml/匹、腹腔内投与して麻酔をかけ、十分麻酔のかかったところで開腹し、腹部下降腹大動脈を切断して放血致死させた。横隔膜を切開し、次いで頸部を切開して気管を露呈させ、気管切開後カニューレを挿入し、5mlシリソジを使用して氷冷生理食塩水を5ml注入した。注入後、同一回収液を用いて注入と吸引を3回繰り返した後、ステンレスメッシュで濾過後氷上のチューブに回収した。これを2回行い、回収液を同一チューブに回収した(回収液量が7ml未満のはデータとして採用しない)。回収後、目測で回収量を読み取った後に1500rpm、4°C、3分間遠心後上清を捨て、低張溶血処理を行った。1500rpm、4°C、3分間遠心後上清を捨て、0.5%BSAを含むリン酸緩衝液(PBS(-))1mlに細胞を懸濁させた。この懸濁液を用いて自動白血球数測定装置で総細胞数を測定した。測定後、サイトスピニンを用いてスライド標本を作製し、Diff Quick染色キットを用いて染色した。塗沫スライドを光学顕微鏡で観察し、300細胞中の好酸球、好中球、マクロファージ、リンパ球を測定した。その結果を表47に示す。

【0279】表47

30

| 実験例化合物の結合活性(濃度濃度30μM) |            |
|-----------------------|------------|
| 実験例番号                 | 結合活性(30μM) |
| 214                   | 9.9        |
| 215                   | 1.09       |
| 216                   | 1.12       |
| 220                   | 1.01       |
| 221                   | 7.0        |
| 222                   | 8.6        |
| 239                   | 5.0        |
| 245                   | 9.6        |
| 246                   | 8.0        |
| 250                   | 9.8        |
| 251                   | 6.1        |
| 257                   | 1.10       |
| 280                   | 9.9        |
| 284                   | 7.7        |
| 285                   | 3.5        |
| 288                   | 3.4        |
| 290                   | 9.8        |
| 291                   | 6.8        |
| 295                   | 1.8        |
| 297                   | 7.5        |
| 298                   | 1.01       |

40

【0281】表49

139

実施例化合物の結合活性(試験濃度30μM)

| 実施例番号 | 結合活性(30μM) |
|-------|------------|
| 299   | 93         |
| 302   | 27         |
| 303   | 23         |
| 305   | 13         |
| 307   | 48         |
| 309   | 100        |
| 311   | 95         |
| 312   | 112        |
| 315   | 115        |
| 316   | 102        |
| 329   | 76         |
| 335   | 101        |
| 342   | 56         |
| 343   | 107        |
| 344   | 101        |
| 349   | 100        |
| 355   | 89         |
| 357   | 86         |
| 359   | 82         |
| 361   | 88         |
| 362   | 117        |
| 373   | 90         |
| 383   | 84         |
| 384   | 107        |
| 402   | 79         |
| 409   | 89         |
| 411   | 118        |
| 417   | 118        |

【0282】表50

実施例化合物の結合活性(試験濃度30μM)

| 実施例番号 | 結合活性(30μM) |
|-------|------------|
| 427   | 100        |
| 429   | 103        |
| 430   | 89         |
| 368   | 100        |
| 390   | 120        |
| 393   | 80         |
| 396   | 114        |
| 398   | 37         |
| 404   | 109        |
| 405   | 115        |
| 408   | 121        |
| 413   | 96         |
| 423   | 113        |
| 428   | 103        |
| 431   | 95         |
| 446   | 97         |
| 473   | 33         |
| 432   | 42         |
| 495   | 98         |
| 437   | 106        |
| 441   | 61         |
| 444   | 99         |
| 447   | 89         |
| 448   | 77         |
| 449   | 71         |
| 452   | 84         |
| 454   | 38         |
| 458   | 87         |

10

【0283】表51

実施例化合物の結合活性(試験濃度30μM)

| 実施例番号 | 結合活性(30μM) |
|-------|------------|
| 401   | 42         |
| 463   | 10         |
| 482   | 85         |
| 484   | 97         |
| 494   | 65         |
| 496   | 80         |
| 508   | 102        |
| 509   | 103        |
| 520   | 99         |
| 521   | 74         |
| 523   | 78         |
| 531   | 32         |
| 534   | 87         |
| 535   | 108        |
| 536   | 67         |

【発明の効果】本発明の5員環化合物もしくはその塩、またはそれらのプロドラッグは、好酸球、リンパ球等の白血球の浸潤を阻害し、それによって、各種炎症の治療に有用である。

【0284】

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. <sup>7</sup> | 識別記号                             | F I     | テマコード(参考)                        |
|---------------------------|----------------------------------|---------|----------------------------------|
| A 6 1 K                   | 31/506<br>31/5375                | A 6 1 K | 31/506<br>31/5375                |
| A 6 1 P                   | 29/00<br>37/02<br>37/08<br>43/00 | A 6 1 P | 29/00<br>37/02<br>37/08<br>43/00 |
| C 0 7 D                   | 277/42<br>417/14                 | C 0 7 D | 277/42<br>417/14                 |
| // C 0 7 D                | 417/04<br>417/12                 |         | 417/04<br>417/12                 |
|                           | 1 0 5                            |         | 1 0 5                            |

(72) 発明者 安徳 富士雄  
 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住  
 友製薬株式会社内

(72) 発明者 菅沢 敏成  
 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住  
 友製薬株式会社内

(72) 発明者 川上 肇  
 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住  
 友製薬株式会社内

| F ターム(参考)  |
|--|
| 4C033 AD09 AD13 AD20<br>4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC62<br>CC75 CC81 CC92 DD12 DD15<br>DD25 DD29 DD34 DD62 EE01<br>4C086 AA01 AA02 BC73 BC82 GA02<br>GA04 GA07 GA08 GA10 GA12<br>MA01 MA04 ZB07 ZB11 ZB13<br>ZB21 |